

Q.F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-78344

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO** USO DE BENZOTIAZEPINAS QUE ACTUAN COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTE
DE ACIDO BILIAR DEL ILEO PARA REDUCIR LA COLESTEROLEMIA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

Q.F

PETITORIO

AS: 94.830



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04070344 00000000 Folios: 113
 Fecha (2003): 2004-08-11 17:17:04
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
 Dependencia: 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP 1003</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Ann-Margret Lindqvist Dirección: Astrazeneca R&D Molndal, Molndal, S-431 83, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB03/00350</u> Fecha <u>23-01-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/061663 A1</u> Fecha <u>31-07-2003</u>			
Título (54): <u>USO DE BENZOTIAZEPINAS QUE ACTUAN COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE ACIDO BILIAR DEL ÍLEO PARA REDUCIR LA COLESTEROLEMIA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/55</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	26-01-2002	0201850.5
9 Comprobante de pago No. <u>04-47.345</u> Fecha <u>09-08-2004</u>			

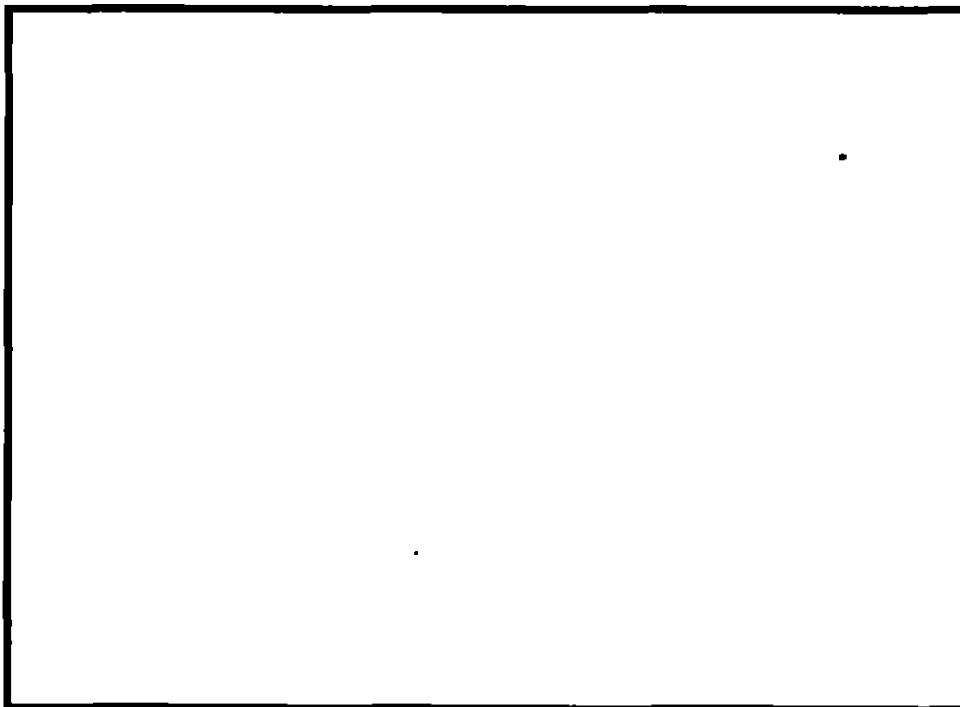
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, el fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,345
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

Radicacion : 84078344 00000000 Folio: 113
Fecha (AB): 2004-06-11 17:17:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE HACT 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36,217,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 July 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/061663 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/55
// (A61K 31/55, 31:405) (A61K 31/55, 31:365) (A61K
31/55, 31:22)(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
Maraiside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB03/00350

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 23 January 2003 (23.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0201850.5 26 January 2002 (26.01.2002) GB(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).(71) Applicant (*for all designated States except MG, US*): AB-
TRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).Published:
— with international search report(71) Applicant (*for MG only*): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): LINDQVIST, Ann-
Margret [SE/SI]; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal,
S-431 83 (SE).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: USE OF BENZOTHAZEPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE ACID TRANSPORT FOR
REDUCING CHOLESTEROLEMIA(57) Abstract: The use of an ileal bile acid transport (IBAT) inhibitor and the use of a combination of an IBAT inhibitor and an HMG
CoA reductase inhibitor in the treatment of a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of
dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors
is described.

WO 03/061663 A1

**USE OF BENZOTHAZEPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE ACID
TRANSPORT FOR REDUCING CHOLESTEROLEMIA**

The present invention relates to compounds and combinations for the treatment of patients with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said

5 hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors. These patients may manifest familial hypercholesterolemia, familial defective apolipoprotein B 100 or type III dyslipidaemia and these diseases may be of a heterozygous or homozygous nature. More specifically the invention relates to the use of an ileal bile acid transport (IBAT) inhibitor and the use of a combination of an IBAT inhibitor and an 3-

10 hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitor in the treatment of these diseases.

It is well-known that hyperlipidaemic conditions associated with elevated concentrations of total cholesterol and LDL cholesterol are major risk factors for cardiovascular atherosclerotic disease (Circulation 1999, 100, 1930-1938 and Circulation,

15 1999, 100, 1134-46). To reduce the risk and the total mortality due to cardiovascular disease, the reduction of plasma lipids, particularly LDL cholesterol, is now recognized as an important therapeutic goal (N Engl J Med. 1995; 332:5, 12-21).

A large number of clinical trials have clearly established the HMG CoA reductase inhibitors - statins - as the primary drug of choice to accomplish this (Am J Cardiol. 1995; 76: 98C-106C; N Engl J Med. 1998; 339: 1349-57; J Clin Epidemiol. 1992; 45: 849-60.; Lancet. 1994; 344: 1383-9; Am J Cardiol 1998 Jul 1; 82(1): 128]; Am J Cardiol. 1998; 81: 582-7) and in recent years novel, highly potent statins have emerged that can reduce plasma LDL cholesterol levels up to 60% (N Engl J Med. 1999; 341: 70-6).

Interfering with the circulation of bile acids within the lumen of the intestinal tracts

25 has also been found to reduce the level of cholesterol. Bile acids are synthesized in the liver from cholesterol and secreted into the bile. They are actively recycled (>95%) from the small intestine back to the liver. Previous established therapies have involved, for example, treatment with bile acid binders, such as resins. Frequently used bile acid binders are for instance cholestyramine and cholestipol. However, a study has found that resin treatment at

30 high dose (2% cholestyramine) of LDL receptor deficient mice only marginally (<5%) reduces plasma cholesterol (Rudling & Angelin, FASEB J, 2001, 15, 1350-1356).

Another proposed therapy (Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) involves the treatment with substances with an IBAT inhibitory effect. Theoretically, IBAT

inhibitors should have similar therapeutic effect as the resins but they might also be expected to have attractive advantages. First, it should be possible to administer IBAT inhibitors as tablets at the same dose intervals as statins. Second, they should not promote constipation, a laxative effect should instead be expected which may rather be a positive side effect, particularly in elderly patients. Third, a direct inhibition of the transport of bile acids across the ileum should be advantageous in situations when IBAT is upregulated. However available data on the effects of IBAT inhibitors is limited. Several IBAT agents have previously been shown to promote the fecal excretion of bile acids and to reduce plasma cholesterol. The proposed mechanism for the hypolipidaemic action of these compounds is by an increased number of hepatic LDL receptors due to the increased consumption of hepatic cholesterol caused by a compensatory increased bile acid synthesis (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1304-11).

In the literature IBAT inhibitors are often referred to by different names. It is to be understood that where IBAT inhibitors are referred to herein, this term also encompasses compounds known in the literature as:

- i) ileal apical sodium co-dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitors;
 - ii) bile acid transporter (BAT) inhibitors;
 - iii) ileal sodium/bile acid cotransporter system inhibitors;
 - iv) apical sodium-bile acid cotransporter inhibitors;
 - v) ileal sodium-dependent bile acid transport inhibitors;
 - vi) bile acid reabsorption (BARI's) inhibitors; and
 - vii) sodium bile acid transporter (SBAT) inhibitors;
- where they act by inhibition of IBAT.

Familial hypercholesterolemia is due to an inherited autosomal dominant deficiency of LDL receptor expression on the cell surface, leading to excess concentrations of plasma total and LDL cholesterol followed by severe premature atherosclerosis. Familial hypercholesterolemia affects approximately 1 in 500 persons in the heterozygous state and approximately 1 in 1 million persons in the homozygous state. However, despite the efficiency of different statins (noted above), some patients with homozygous and heterozygous familial hyperlipoproteinemia may not achieve target LDL cholesterol levels when treated with these agents (even at the highest recommended dosage).

Familial defective apolipoprotein B-100 is a genetic disorder caused mainly by a substitution of glutamine for arginine at residue 3500 of the apolipoprotein B-100 molecule in

- 3 -

the ligand that binds LDL to the LDL receptor. The result of this substitution is high levels of LDL because the abnormal LDL does not recognize the receptors and therefore the particles cannot be removed from circulation. In people of Western European descent, one person in 500 has a mutation in the Apo B-100 gene. The mutation that causes familial defective apolipoprotein B-100 is the most common mutation.

Patients with type III dyslipidemias often manifest different types of xanthomas as well as both hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. The underlying lipid disorder is characterized by abnormalities in VLDL and remnant IDL (Intermediate Density Lipoproteins) particles due to retarded clearance of the apoB containing particles. These patients also manifest abnormalities in the ApoB (isoforms, polymorphisms, mutations in E2/2, E3/3, E 4/4).

It is known that improvements in total and LDL cholesterol levels (and also the composition of lipids and apolipoproteins and their interrelations in other lipoproteins other than LDL) in patients with familial hypercholesterolemia can be made when statin therapy is combined with LDL apheresis (J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 139). LDL apheresis is an aggressive blood transfusion technique where the patient's blood is separated into cells and plasma. The plasma is diverted over a column containing a material that locks onto the LDL cholesterol and removes it without removing the high density lipoprotein (HDL) cholesterol. The plasma is then returned to the patient. However the results are temporary, LDL apheresis is not a cure, and it needs to be repeated regularly.

There is clearly a need to improve the plasma LDL cholesterol levels with drug therapy in patients with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

The present inventors have evaluated the effects of an IBAT inhibitor on plasma lipoproteins and hepatic cholesterol and bile acid metabolism in a situation where LDL receptors and ApoE are absent. In addition, in the same model, the effects of combining an IBAT inhibitor with a statin were also evaluated.

We have surprisingly found that in LDL receptor deficient and ApoE deficient double knock-out mice (LDLreceptor/ApoE deficient), IBAT inhibition for only 3 days reduces plasma cholesterol dose dependently up to 40%. This finding of a strong reduction of plasma cholesterol in a situation where ApoE and LDL receptors are absent is surprising because it

shows that (contrary to what was thought previously) the reduction of plasma cholesterol does not necessarily require hepatic LDL receptors or structures dependent on ApoE.

Furthermore, addition of a statin (in this case atorvastatin calcium salt) to IBAT inhibition further reduced plasma cholesterol by 24% so that the combined therapy resulted in a 64% reduction as compared to untreated animals.

In addition, in both studies, HDL cholesterol levels were increased. Thus, the IBAT inhibitor counteracted the HDL cholesterol lowering induced by atorvastatin calcium salt. The data suggests that when IBAT inhibitor is given in monotherapy the lipoprotein remnants (LP-remnants) and LDL cholesterol are reduced and HDL cholesterol is increased in a situation where LDL receptors and ApoE are absent. In combination therapy with statins the IBAT inhibitor acts synergistically in that the atherogenic ratio of LP-remnants and LDL cholesterol/HDL cholesterol is reduced by 71%.

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore according to a further feature of the present invention, there is provided a method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Herein where the phrase "defects in lipoproteins or their receptors" is used this term means defects in LDL and/or the LDL receptor and/or ApoE and/or the ApoE receptor and/or the interaction and/or binding between these lipoproteins and their receptors. In one aspect of the invention this term means defects in LDL. In one aspect of the invention this term means defects in the LDL receptor. In one aspect of the invention this term means defects in ApoE. In one aspect of the invention this term means defects in the ApoE receptor. In one aspect of the invention this term means defects in the interactions between these lipoproteins and their

receptors. In one aspect of the invention this term means defects in the binding between these lipoproteins and their receptors.

Herein, where the term "defects" is used in terms of lipoproteins or their receptors it is to be understood that this term means that the number of LDL receptors and/or ApoE
5 receptors are less than adequate and may be totally deficient, and/or that the function of, and/or the response to physiological and/or pathological stimuli is inadequate resulting in hypercholesterolaemia and/or hypertriglyceridaemia.

Herein, where the term "combination" is used it is to be understood that this refers to simultaneous, separate or sequential administration. In one aspect of the invention
10 "combination" refers to simultaneous administration. In another aspect of the invention "combination" refers to separate administration. In a further aspect of the invention "combination" refers to sequential administration. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the benefit of the synergistic effect of the combination.

15 In one aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state familial hypercholesterolemia.

In another aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by
20 defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state heterozygous familial hypercholesterolemia.

In a further aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state homozygous familial
25 hypercholesterolemia.

In one aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state familial defective apolipoprotein B 100.

30 In another aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state heterozygous familial defective apolipoprotein B 100.

7

In a further aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dylipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dylipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state homozygous familial defective apolipoprotein B 100.

5 In one aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dylipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dylipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state type III dylipidaemia.

In another aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dylipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dylipidaemias are characterized by
10 defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state heterozygous type III dylipidaemia.

In a further aspect of the invention "hypercholesterolemia and/or other forms of dylipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dylipidaemias are characterized by
15 defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state homozygous type III dylipidaemia.

Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO
20 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533 and EP 864 582 and the contents of these patent applications, particularly the compounds described in claim 1 and the named examples, are incorporated herein by reference. Further suitable compounds include those described in WO94/24087, WO98/07749, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 00/20437, WO
25 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 02/50051, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 623 596, EP 869 121, and EP 1 070 703, and the contents of these patent applications, particularly the compounds described in claim 1 and the named examples, are incorporated herein by reference.

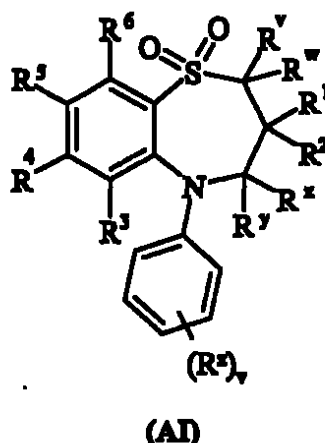
30 Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiepinines, and the compounds described in the claims of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT

inhibitors are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

On particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β-D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582).

A further suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is S-8921 (EP 597 107).

Additional suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (AI):



wherein:

R^v and R^w are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

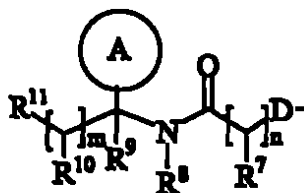
R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkyl;

R^x and R^y are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl, or one of R^x and R^y is hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is hydroxy or C_{1-6} alkoxy;

R^z is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, ureido, N' -(C_{1-6} alkyl)ureido, N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N' -(C_{1-6} alkyl)₂ureido, N' -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N' -(C_{1-6} alkyl)₂- N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (AIA):



(AIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

D is -O-, -N(R^a)-, -S(O) $_b$ - or -CH(R^b)-; wherein R^a is hydrogen or C_{1-4} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{17} ;

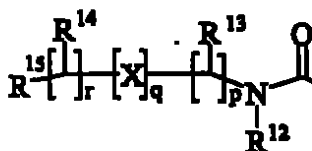
R^7 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{18} ;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{10} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{10} is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{19} ;

R^{11} is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, tetrazolyl, -P(O)(OR ^{c})(OR ^{d}), -P(O)(OH)(OR ^{c}), -P(O)(OH)(R ^{d}) or -P(O)(OR ^{c})(R ^{d}) wherein R^c and R^d are independently selected from C_{1-4} alkyl; or R^{11} is a group of formula (AIB):



(AIB)

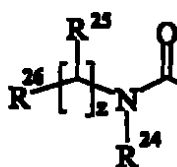
wherein:

X is -N(R^q)-, -N(R^q)C(O)-, -O-, and -S(O) $_a$ -; wherein a is 0-2 and R^q is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{12} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl or R^{23} ; wherein said C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{20} ;

- R^{15} is carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$,
 5 $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ or $-P(O)(OR^g)(R^f)$ wherein R^g and R^f are independently selected from C_{1-4} alkyl; or R^{15} is a group of formula (AIC):



(AIC)

wherein:

- 10 R^{24} is selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^{25} is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl or R^{27} ; wherein said C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{28} ;
 R^{26} is selected from carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl,
 15 $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ or $-P(O)(OR^g)(R^h)$ wherein R^g and R^h are independently selected from C_{1-4} alkyl;
 p is 1-3; wherein the values of R^{13} may be the same or different;
 q is 0-1;
 r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;
 20 m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;
 n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;
 z is 0-3; wherein the values of R^{25} may be the same or different;
 R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy,
 25 C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;
 30 R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} and R^{28} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl,

*C*₁₋₄alkoxy, *C*₁₋₄alkanoyl, *C*₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(*C*₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(*C*₁₋₄alkyl)₂amino, *C*₁₋₄alkanoylamino, *N*-(*C*₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(*C*₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, *C*₁₋₄alkylS(O)_{*n*}, wherein *n* is 0 to 2, *C*₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(*C*₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(*C*₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) or -P(O)(OR^a)(R^b), wherein R^a and R^b are independently selected from *C*₁₋₄alkyl; wherein R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ and R²⁸ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R²²;

R²¹ and R²² are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

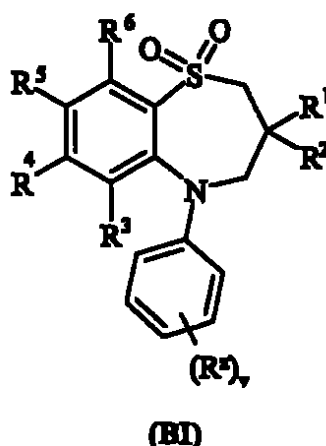
Particular compounds of formula (AI) are:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((ethoxy)(methyl)phosphorylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-methylthio-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(ethyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[(R)-*N'*-(2-methylsulphinyl-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- and
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (BI):



5 wherein:

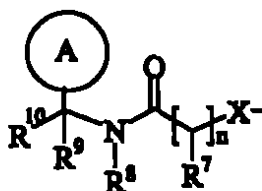
One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^3 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy,

10 N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (BIA):



(BIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl,

C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino,

20 N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl,

N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{17} ;

X is -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C₁₋₆alkyl and b is 0-2;

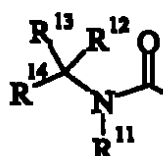
Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R¹⁸;

5 R⁷ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R¹⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁰;

R⁸ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

10 R⁹ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

R¹⁰ is hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, N-(C₁₋₁₀alkyl)amino, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂amino, N,N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₃ammonio, C₁₋₁₀alkanoylamino, N-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, N-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, N-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, C₁₋₁₀alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R²¹-(C₁₋₁₀alkylene)_q- or
 15 heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²²-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁰ is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²³; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁴; or R¹⁰ is a group of formula (BIB):



25

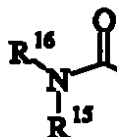
(BIB)

wherein:

R¹¹ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

R¹² and R¹³ are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, N-(C₁₋₁₀alkyl)amino, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂amino, C₁₋₁₀alkanoylamino, N-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a

- wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{12} and R^{13} may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{25} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{26} ;
- R^{14} is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl,
- N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) _{a} wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclyl(C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl(C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{p} - R^{27} -(C_{1-10} alkylene) _{q} - or
- heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{r} - R^{28} -(C_{1-10} alkylene) _{r} -; wherein R^{14} may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{29} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{30} ; or R^{14} is a group of formula (BIC):



20

(BIC)

- R^{15} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;
- R^{16} is hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^{16} may be optionally substituted on carbon by one or more groups selected from R^{31} ;
- n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;
- R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} or R^{31} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) _{a} wherein a is 0 to 2,
- N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl,

30

carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl,
 carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R³²-(C₁₋₁₀alkylene)_q or
 heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ or R³¹
 may be independently optionally substituted on carbon by one or more R³⁴; and wherein if
 5 said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a
 group selected from R³⁵;

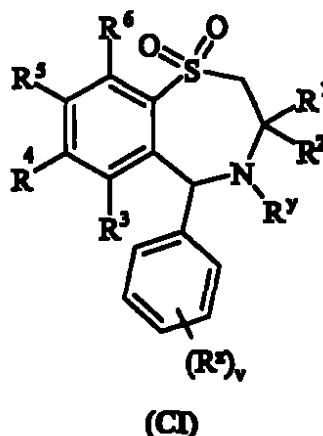
R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² or R³³ are independently selected from -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-,
 -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- or -C(O)NR³⁶-; wherein R³⁶ is
 selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

10 p, q, r and s are independently selected from 0-2;

R³⁴ is selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl,
 mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy,
 vinyl, allyl, ethynyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxy, methylamino,
 dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl,
 15 mesyl, *N*-methylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N*-methylsulphamoylamino and
N,N-dimethylsulphamoylamino;

R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ or R³³ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl,
 C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;
 20 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following
 structure of formula (CI):



25 wherein:

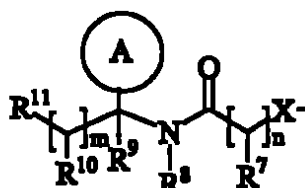
One of R¹ and R² are selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and the other is selected
 from C₁₋₆alkyl;

R^7 is selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{1-6} alkanoyloxy;

R^8 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (CIA):



(CIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

X is -O-, -N(R^b)-, -S(O)_b- or -CH(R^b)-; wherein R^b is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{17} ;

R^7 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{18} ;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

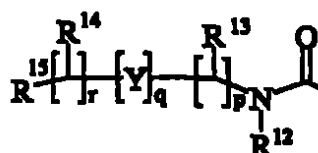
R^9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{10} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{10} is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{19} ;

R^{11} is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) or -P(O)(OR^c)(R^d) wherein R^c and R^d are independently selected from

C_{1-6} alkyl; or R^{11} is a group of formula (CIB):

- 17 -



(CIB)

wherein:

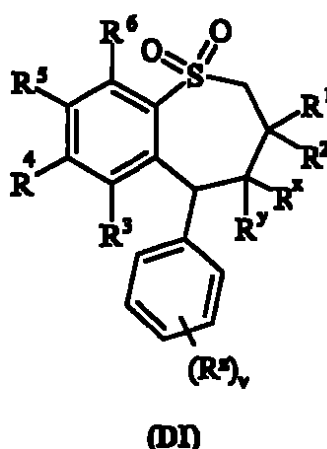
- Y is $-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, and $-\text{S}(\text{O})_a-$; wherein a is 0-2 and R^a is hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R^{12} is hydrogen or C₁₋₄alkyl;
- R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{13} and R^{14} may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{20} ;
- R^{15} is carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^c)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^b)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^b)$ or $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{R}^b)$ wherein R^b and R^c are independently selected from C₁₋₄alkyl;
- p is 1-3; wherein the values of R^{13} may be the same or different;
- q is 0-1;
- r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;
- m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;
- n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;
- R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;
- R^{19} and R^{20} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^b)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^b)$ or $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{R}^b)$, wherein R^b and R^b are

independently selected from C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁹ and R²⁰ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R²²;

R²¹ and R²² are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (DI):



wherein:

One of R¹ and R² are selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and the other is selected from C₁₋₆alkyl;

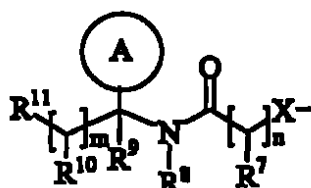
R³ and R⁷ are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2;

R⁸ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R⁴ and R⁵ is a group of formula (DIA):

- 19 -



(DIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl,

- 5 C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

- 10 X is -O-, -N(R^8)-, -S(O) $_b$ - or -CH(R^8)-; wherein R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{17} ;

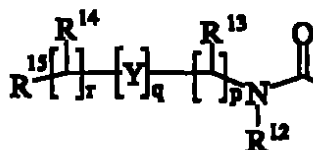
- 15 R^7 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{18} ;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{10} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{10} is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{19} ;

- 20 R^{11} is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR ^{a})(OR ^{d}), -P(O)(OH)(OR ^{a}), -P(O)(OH)(R ^{d}) or -P(O)(OR ^{a})(R ^{d}) wherein R^a and R^d are independently selected from C_{1-4} alkyl; or R^{11} is a group of formula (DIB):



(DIB)

- 25 wherein:

Y is -N(R^8)-, -N(R^8)C(O)-, -O-, and -S(O) $_a$ -; wherein a is 0-2 and R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{12} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{13} and R^{14} may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{20} ;

R^{15} is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$,
5 $-P(O)(OH)(R^a)$ or $-P(O)(OR^a)(R^f)$ wherein R^a and R^f are independently selected from C_{1-4} alkyl;

p is 1-3; wherein the values of R^{13} may be the same or different;

q is 0-1;

r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;

10 m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;

n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;

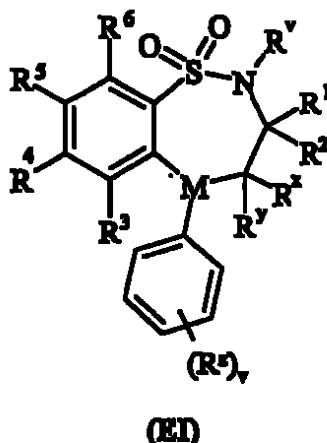
R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$,
15 $C_{1-4}alkanoylamino$, $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-4}alkyl)sulphy$ and $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2sulphy$; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;

R^{19} and R^{20} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$, $C_{1-4}alkanoylamino$, $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-4}alkyl)sulphy$,
20 $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2sulphy$, carbocyclyl, heterocyclyl, sulphy, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ or $-P(O)(OR^a)(R^b)$, wherein R^a and R^b are independently selected from $C_{1-4}alkyl$; wherein R^{19} and R^{20} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ;

R^{21} and R^{22} are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxy, methylamino, dimethylamino, N -methylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphanyl, mesyl, N -methylsulphy and N,N -dimethylsulphy;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula(EI):



wherein:

R^v is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

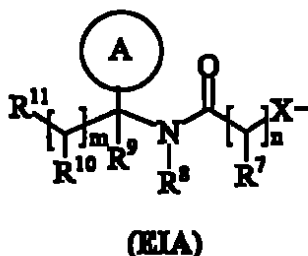
R^3 and R^7 are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2;

M is selected from -N- or -CH-;

R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphonamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphonamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (EIA):



R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl,

C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, N-(C₁₋₄alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and N,N-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R³ and R⁶ and the other of R⁴ and R⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁶;

X is -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C₁₋₆alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁷;

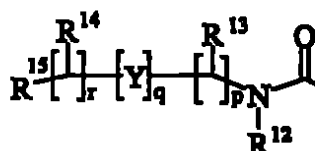
R⁷ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁸;

R⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁰ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁹;

R¹¹ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^d) or -P(O)(OR^e)(R^d) wherein R^e and R^d are independently selected from C₁₋₆alkyl; or R¹¹ is a group of formula (EIB):



(EIB)

wherein:

Y is -N(Rⁿ)-, -N(Rⁿ)C(O)-, -O-, and -S(O)_a-; wherein a is 0-2 and Rⁿ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹³ and R¹⁴ may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R²⁰;

R¹⁵ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^f) or -P(O)(OR^e)(R^f) wherein R^e and R^f are independently selected from

C₁₋₆alkyl;

p is 1-3; wherein the values of R¹³ may be the same or different;

q is 0-1;

r is 0-3; wherein the values of R¹⁴ may be the same or different;

m is 0-2; wherein the values of R¹⁰ may be the same or different;

n is 1-3; wherein the values of R⁷ may be the same or different;

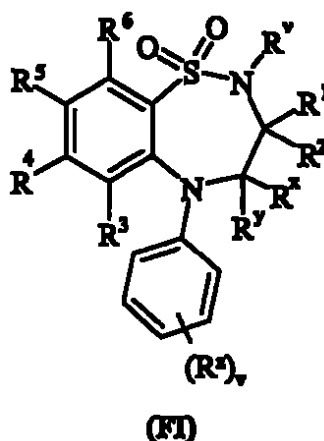
- 5 R¹⁶, R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and
- 10 *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R¹⁶, R¹⁷ and R¹⁸ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R²¹;

- R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino,
- 15 C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) or -P(O)(OR^a)(R^b), wherein R^a and R^b are independently selected from C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁹ and R²⁰ may be independently optionally
- 20 substituted on carbon by one or more R²²;

- R²¹ and R²² are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl,
- 25 *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphanyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (FI):



wherein:

R' is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

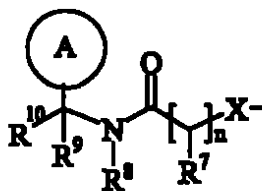
5 One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2;

10 R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkanoyl$, $C_{1-6}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulphamoyl$ and $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulphamoyl$;

15 v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (FIA):



(FIA)

20 R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkanoyl$, $C_{1-6}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$,

N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{17} ;

X is -O-, -N(R^b)-, -S(O)_b- or -CH(R^b)-; wherein R^a is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

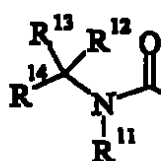
5 Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{18} ;

R^7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{20} ;

R^8 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^9 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{10} is hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_p- R^{21} -(C_{1-10} alkylene)_q- or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_r- R^{22} -(C_{1-10} alkylene)_s-; wherein R^{10} is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{23} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{24} ; or R^{10} is a group of formula (FIB):



(FIB)

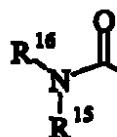
wherein:

R^{11} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

30 R^{12} and R^{13} are independently selected from hydrogen, halo, carbamoyl, sulphamoyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkanoyl, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹² and R¹³ may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁶;

R¹⁴ is selected from hydrogen, halo, carbamoyl, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkanoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R²⁷-(C₁₋₁₀alkylene)_q- or heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R³⁰; or R¹⁴ is a group of formula (IC):



(IC)

R¹⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;
R¹⁶ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more groups selected from R³¹;
n is 1-3; wherein the values of R⁷ may be the same or different;
R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² or R³¹ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂amino, *N,N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₃ammonio, C₁₋₁₀alkanoylamino, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, C₁₋₁₀alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R³²-(C₁₋₁₀alkylene)_q- or

heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_r; wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ or R³¹ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R³⁴; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R³⁵;

- 5 R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² or R³³ are independently selected from -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- or -C(O)NR³⁶-; wherein R³⁶ is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

p, q, r and s are independently selected from 0-2;

- R³⁴ is selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl, 10 mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, dimethylamino, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, N-methylsulphamoyl, N,N-dimethylsulphamoyl, N-methylsulphamoylamino and N,N-dimethylsulphamoylamino;

- 15 R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ or R³⁵ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional suitable IBAT inhibitors include any one of the following compounds:

- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N-((R)-1-carboxy-2-methylthio-ethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxybutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

18
J
I

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 5 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulphoethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxyethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 10 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxy-2-methylthioethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-[*N*-((S)-2-hydroxy-1-
- 15 carboxyethyl) carbamoyl]propyl} carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 20 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-yl] carbamoyl}-4-hydroxybenzyl) carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-
- 25 tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and
- 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-
- 30 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

Compounds of formula (AI), (BI), (CI), (DI), (EI) and (FI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof may be prepared by processes known in the art.

Suitable HMG Co-A reductase inhibitors, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are statins well known in the art. Particular statins are fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, dalvastatin, mevastatin and rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A further particular statin is rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

In a particular aspect of the invention an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof is an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further particular aspect of the invention an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof is an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of the above compounds are, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric, acetate or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give the parent compound. Examples of pro-drugs include *in vivo* hydrolysable esters and *in vivo* hydrolysable amides.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal

19

body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds.

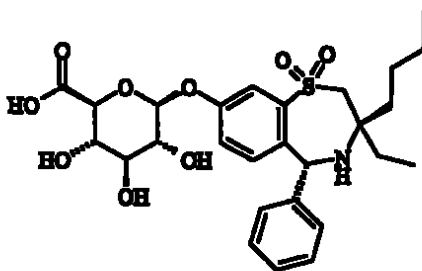
An *in vivo* hydrolysable ester of a compound containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

A suitable value for an *in vivo* hydrolysable amide of a compound containing a carboxy group is, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N,N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N,N*-dimethyl, *N*-ethyl-*N*-methyl or *N,N*-diethyl amide.

Experimental

Material

In the following section Compound (I) refers to (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid (EP 864582):



Atorvastatin calcium salt (40mg tablets) was ground into fine particles and mixed into regular mouse R3-chow which then was pelleted (0.05% w:w). Compound (I) was dissolved

in polyethanyleglycol (PEG):ethanol:solutol: Water (4:1:0.5:8.5) vehicle and administered by gavage once a day in the afternoon.

Animals

Altogether 54 female LDL receptor/ApoE deficient mice were used (5 to 6 weeks old weighing 25 to 30 g at the start of the study; obtained from B&M/AS, Denmark). They were kept under standardized conditions with free access to water and chow. The light-cycle hours were between 6:00 a.m. and 6:00 p.m. In experiment I, the dose response study, the mice were treated with Compound (I) by gavage once a day in the afternoon the first three days and in the morning the last day. The control group on regular R3-chow received the vehicle by gavage. In experiment II, the combination study, atorvastatin calcium salt (0.05%) was mixed with R3 chow. The mice received atorvastatin calcium salt (0.05% in chow) and/or Compound (I) by gavage for 7 days. The control group received R3 chow and vehicle.

Plasma collection

Mice were starved 3 hours before they were scarified at 10 a.m. Animals were anaesthetized with isofluran, bled by cardiac puncture, and thereafter killed by cervical dislocation. Blood was collected into EDTA containing tubes, plasma was separated by centrifugation and stored at -70°C.

Cholesterol assay

Cholesterol in plasma and in FPLC on line measurement was performed with a commercial cholesterol kit from Roche Diagnostics, GmbH, Germany, Cholesterol, CHOD-PAP 1489437.

Triglyceride assay

Triglycerides in plasma was measured by using a commercial reagent kit, from Roche Diagnostics, GmbH, Germany, Triglycerides/GB, 450032.

Size-fractionation of lipoproteins by miniaturized on-line FPLC.

The cholesterol distribution profiles were measured by using a size exclusion high performance liquid chromatography system, SMART, with column Superose 6 PC 3.2/30, (Amersham Pharmacia Biotec, Uppsala, Sweden). The chromatographic system was linked to an air segmented continuous flow system for online post-derivatization analysis of total cholesterol by using enzymatic colorimetric reagents. The SMART-system was connected to a sample injector, (Gina 50, Gynkotec HPLC, Germering, GmbH). Elution buffer consisted of 0.01M Tris, 0.03 M NaCl, pH 7.40, flow rate 35 ml/min. The on line flow system was equipped with a peristaltic pump, flow rate 0.7 ml/min, and an incubation coil for 8 minutes at

2720

37°C. The absorbance was measured at 500 nm with a UV/VIS detector, (Jasco UV-970, Jasco International Co, Ltd, Japan). Data were integrated with a Chromeleon chromatography data system (Gynkotec HPLC, Gemmering GmbH). The distribution of lipoproteins was continuously measured as total cholesterol by using enzymatic colorimetric reagent, reconstituted in water, double volume compared to manufacturer instructions. The commercial kits were from Roche Diagnostics, GmbH, Germany, Cholesterol, CHOD-PAP 1489437. The separation was performed within 60 minutes on a 10 µl sample. The integrated area of the fractions was expressed in molar concentration. The various peaks in the profiles are designated LP-remnants, LDL, and HDL for simplicity, even though it is clear that the separation is determined primarily by the size of the lipoproteins.

Results

With the aim to determine the effect of the IBAT inhibitor, Compound (I), on the level of plasma lipids in LDLreceptor/ApoE deficient mice, groups of animals received vehicle or Compound (I) at increasing doses (0.62, 2.5, 10 and 40 µmol/kg/day) for 3.5 days. Compound (I) treatment reduced total plasma cholesterol dose dependently, and a 40% reduction was obtained at the highest dose. Plasma triglycerides were not significantly altered although a tendency for an increase was seen. To analyze plasma lipoproteins in detail, plasma lipoprotein patterns were generated after separation of plasma by FPLC. The results showed that the reduction in plasma cholesterol occurred in LP-remnants (63% reduction) and LDL (23% reduction) fractions, whereas there was no reduction of HDL cholesterol, if anything an increase was seen (Table 1).

Table 1: Treatment for three days of LDLreceptor/ApoE deficient receptor knock-out mice with increasing doses of Compound (I)

	Controls	0.625 µmol/kg/day	2.5 µmol/kg/day	10 µmol/kg/day	40 µmol/kg/day
Plasma lipids/ lipoproteins	100%	% Change compared to control group			
TG ¹ (mM)	2.7	13	16	23	8
Chol ² (mM)	20.1	-9	-28	-35	-40
LP-remnants (mM)	10.1	-27	-45	-54	-63
LDL (mM)	9.2	8	-14	-20	-23

HDL (mM)	0.8	29	27	36	45
LP-remnants + LDL/HDL	24.0	-30	-45	-55	-62

¹ TG = Plasma triglycerides

² Chol = plasma total cholesterol

Atorvastatin calcium salt alone (0.05% in diet approximately 80-100mg/kg/day) reduced total plasma cholesterol by 25% whereas Compound (I) (10 μ mol/kg/day) resulted in a 40% reduction. The combined treatment using both drugs resulted in a further reduction so that a 63% reduction was obtained (Table 2, Fig. 2). Atorvastatin calcium salt alone and the combination of atorvastatin calcium salt and Compound (I) reduced plasma triglycerides by 60% and 40% respectively. Compound (I) treatment alone had no effect on the plasma triglyceride level in this study. FPLC analysis of plasma (Figure 1) showed that the reduction of cholesterol by atorvastatin calcium salt was limited to LDL particles only (44% reduction) while Compound (I) treatment strongly reduced both LDL (30% reduction) and LP-remnants cholesterol (62% reduction) (Fig.2). The combination of the two drugs resulted in a further reduction of cholesterol particularly within LDL particles so that a 64% reduction was obtained. An increase (22%) in HDL cholesterol was seen after treatment with Compound (I) alone, or in combination with atorvastatin calcium salt (15%).

1227

Figure 1: The lipoprotein profile of LDLreceptor/ApoE deficient knock-out mice treated with Compound (I) alone or in combination with atorvastatin calcium salt.

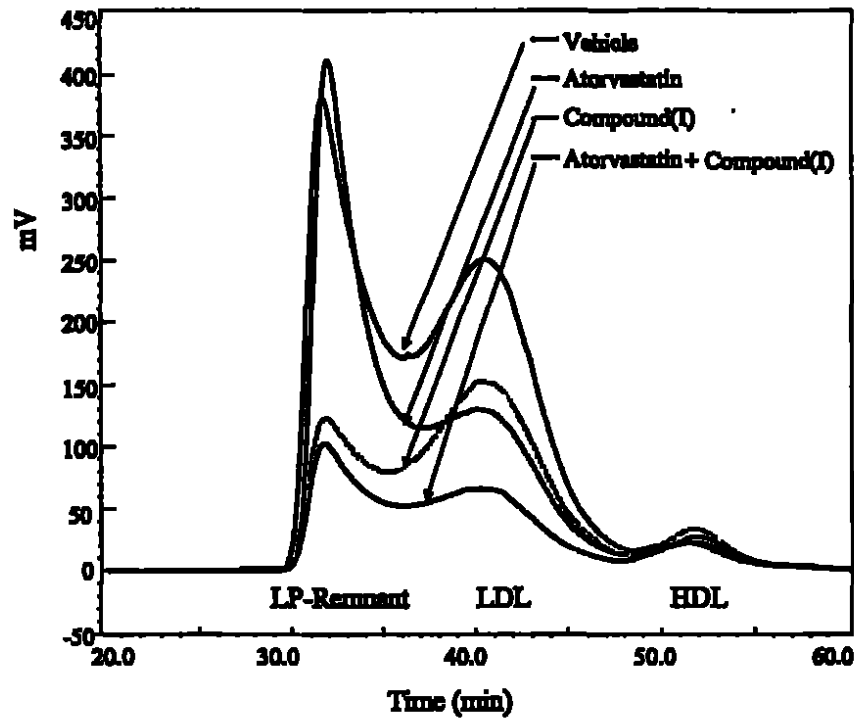


Table 2: Plasma lipid levels in LDLreceptor/ApoE deficient double knock-out mice after treatment with Compound (I), atorvastatin calcium salt or combination of the two compounds for one week.

	Controls	Compound(I)	Atorvastatin calcium salt	Combination
Plasma lipids/ lipoproteins	100%	% Change compared to control group		
TG ¹ (mM)	2.1	7	-59	-43
Chol ² (mM)	16.9	-42	-24	-64
LP-remnants (mM)	7.6	-62	-2	-69
LDL (mM)	8.7	-29	-43	-64
HDL (mM)	0.6	22	-22	15
LP-remnants+LDL/HDL	25.8	-54	2	-71

¹ TG = Plasma triglycerides

² Chol = Plasma total cholesterol

- 35 -

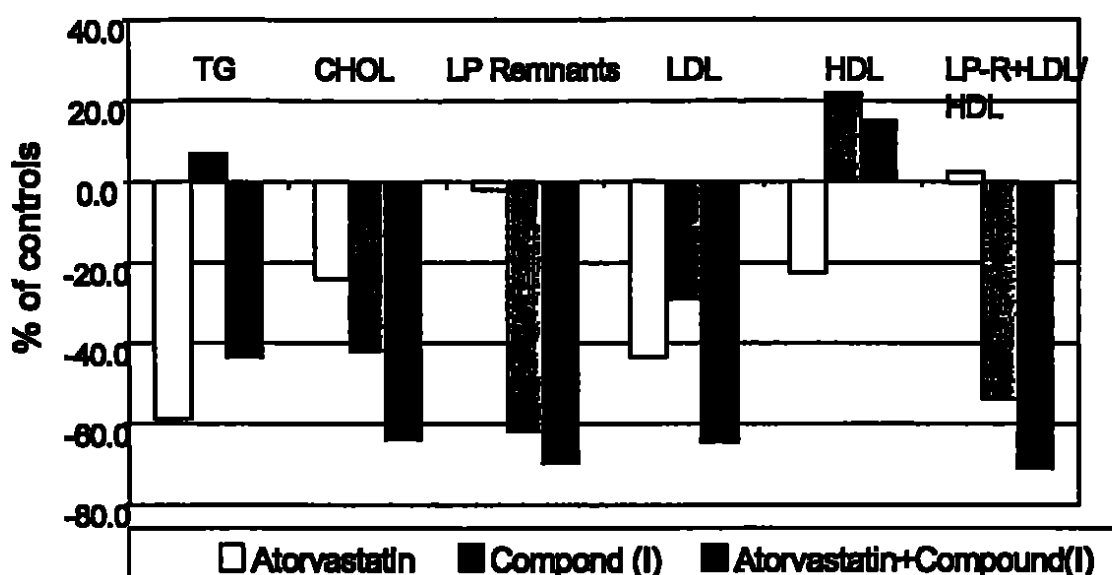


Figure 2: Treatment of LDLreceptor/ApoE deficient knock-out mice for one week with Compound (I) or atorvastatin calcium salt as monotherapy or in combination.

The combination of atorvastatin calcium salt and Compound (I) showed a synergistic effect on the ratio of (LP-remnants + LDL-cholesterol)/(HDL-cholesterol).

Therefore according to another aspect of the invention, there is provided a method of testing whether an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof has any one of the following effects:

- i) lowering total cholesterol; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - ii) lowering LP-remnants; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - iii) lowering LDL; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - iv) raising HDL; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; or
 - v) exhibits a synergistic effect in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof on the lowering of the ratio of (LP-remnants + LDL-cholesterol)/(HDL-cholesterol);
- wherein the method of testing comprises administering the IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a transgenic LDL receptor and/or ApoE deficient non-human mammal optionally in

22
23

combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; and determining whether there has been an effect on any one of (i) - (v) above on the non human mammal.

In one aspect of the invention the non-human mammal is a rodent.

5 In another aspect of the invention the non-human mammal is a mouse.

In one aspect of the invention the method of testing relates to an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof without the HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10 In another aspect of the invention the method of testing relates to an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

15 In one aspect of the invention the method of testing relates to testing whether an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof exhibits a synergistic effect in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof on the lowering of the ratio of (LP-remnants + LDL-cholesterol)/(HDL-cholesterol)

20 In one aspect of the invention the transgenic non-human mammal is both LDL receptor and ApoE deficient.

25 Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

30 Therefore according to the present invention, there is provided a method of lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises

administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore according to the present invention, there is provided a method of lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia

23
J

and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate,

solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

The pharmaceutical compositions may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; optionally with instructions for use; for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; optionally with instructions for use; for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;

24

b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally

d) with instructions for use;

- 5 for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 10 a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;

b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally

- 15 d) with instructions for use;

for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by

20 defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit
- 25 dosage form;

b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally

d) with instructions for use;

- 30 for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally
- d) with instructions for use;

for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of

25

- 42 -

dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in lowering of abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically

acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said

5 hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically

10 acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a

15 salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use in lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said

20 hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,

25 optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other

30 forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a

26

pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment for use in lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

The IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.01-50 mg/kg, and this would be expected to provide a therapeutically-effective dose. A unit dose from such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. In one aspect of the invention a daily dose in the range of 0.02-50 mg/kg is employed. In another aspect a daily dose in the range of 0.02-20 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 0.5-100 mg per day, and this would be expected to provide a therapeutically-effective dose. In one aspect of the invention a daily dose in the range of 10-80 mg per day is employed. In another aspect a daily dose in the range of 10-20 mg per day is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The dosage of each of the two drugs and their proportions have to be composed so that the best possible treatment effects, as defined by national and international guidelines (which are periodically reviewed and re-defined), will be met.

Claims

1. A method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
2. A method of treating hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
3. A pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.
4. A pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

27

5. A pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier
- 5 for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.
6. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of
- 10 such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.
- 15 7. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are
- 20 characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.
8. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms
- 25 of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.
9. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a
- 30 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors, in a warm-blooded animal, such as man.

10. A method of testing whether an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof has any one of the following effects:
- i) lowering total cholesterol; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - 5 ii) lowering LP-remnants; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - iii) lowering LDL; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;
 - 10 iv) raising HDL; optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; or
 - v) exhibits a synergistic effect in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof on the lowering of the ratio of (LP-remnants + LDL-cholesterol)/(HDL-cholesterol);
- 15 wherein the method of testing comprises administering the IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a transgenic LDL receptor and/or ApoE deficient non-human mammal optionally in combination with an HMG CoA reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; and determining whether there has been an
- 20 effect on any one of (i) - (v) above on the non human mammal.
11. A combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use
- 25 in the treatment of hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.
12. A combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use
- 30 in lowering abnormal cholesterol and triglyceride levels and the composition of the different lipoproteins concerning cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins in a warm-blooded

28
27

animal, such as man, with hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors.

- 5 13. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 1-12 wherein the IBAT inhibitor is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
- 10 14. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 1-12 wherein the IBAT inhibitor is selected from:
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*(R)*- α -[*N'*-(*R*)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*(R)*- α -[*N'*-(*R*)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-(*(R)*- α -(*N'*-(*(R)*-1-[*N''*-(*R*)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(α -[*N'*-(ethoxy)(methyl)phosphorylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-(*(R)*- α -(*N'*-(2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl)carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*(R)*- α -[*N'*-(2-methylthio-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-(*(R)*- α -(*N'*-(2-[(methyl)(ethyl)phosphoryl]ethyl)carbamoyl)-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-(*(R)*- α -(*N'*-(2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl)carbamoyl)-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*(R)*- α -[*(R)*-*N'*-(2-methylsulphinyl-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- and
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[*N*-(*(R)*- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

29
②
3

15. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 wherein the HMG CoA reductase inhibitor is selected from fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervalstatin, dalvastatin, mevastatin and rosuvastatin, or
5 a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
16. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 or 15 wherein the HMG CoA reductase inhibitor is atorvastatin calcium salt.
10
17. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 or 15 wherein the HMG CoA reductase inhibitor is rosuvastatin calcium salt.
- 15 18. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 1-17 wherein "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state familial hypercholesterolemia.
- 20 19. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 1-17 wherein "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state familial
25 defective apolipoprotein B 100.
20. The method of treatment, pharmaceutical composition, use, method of testing or combination according to any one of claims 1-17 wherein "hypercholesterolemia and/or other forms of dyslipidaemia wherein said hypercholesterolemia and dyslipidaemias are
30 characterized by defects in lipoproteins or their receptors" is the disease state type III dyslipidaemia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/00350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/55 //(A61K31/55,31:405),(A61K31/55,31:365),(A61K31/55,31:22)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI-Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 50051 A (ASTRAZENECA UK LTD ;ASTRAZENECA AB (SE); BLOMBERG DAVID (SE); STAR) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application page 2, line 5-9 claims 1,15,21,22,24-26	1-9, 11-20
Y	EP 0 864 582 A (HOECHST AG) 16 September 1998 (1998-09-16) cited in the application page 1, line 12 - line 16 example 2 claim 1	1-9, 11-20
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2003

Date of mailing of the international search report

09/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 661 ops nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Peris Antol1, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/00350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 66533 A (ASTRAZENECA UK LTD ;DAHLSTROM MICHAEL (SE); ASTRAZENECA AB (SE); B) 13 September 2001 (2001-09-13) cited in the application page 1, line 26 - line 28 page 2, line 5 - line 9 page 24, line 13 - line 23 claims 2,4,5,13	1-9, 11-20
Y	HIGAKI J ET AL: "INHIBITION OF ILEAL NA+/BILE ACID COTRANSPORTER BY S-8921 REDUCES SERUM CHOLESTEROL AND PREVENTS ATHEROSCLEROSIS IN RABBITS" ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, XX, XX, vol. 18, no. 8, August 1998 (1998-08), pages 1304-1311, XP001056240 ISSN: 1079-5642 cited in the application * abstract *	1-9, 11-20
A	EP 0 372 542 A (MERRELL DOW PHARMA) 13 June 1990 (1990-06-13) page 3, line 6 - line 10	1-20
Y	ISHIBASHI S ET AL: "HYPERCHOLESTEROLEMIA IN LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR KNOCKOUT MICE AND ITS REVERSAL BY ADENOVIRUS-MEDIATED GENE DELIVERY" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 92, no. 2, 1 August 1993 (1993-08-01), pages 883-893, XP000574730 ISSN: 0021-9738 * summary *	10
Y	PLUMP A S ET AL: "SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA AND ATHEROSCLEROSIS IN APOLIPOPROTEIN E-DEFICIENT MICE CREATED BY HOMOLOGOUS RECOMBINATION IN ES CELLS" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 71, 16 October 1992 (1992-10-16), pages 343-353, XP000918928 ISSN: 0092-8674 * abstract *	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/00350

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 2, 8, 9, 14-20(part) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-20
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
PCT/GB 03/00350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250051	A	27-06-2002	AU WO 2222802 A 0250051 A1	01-07-2002 27-06-2002
EP 0864582	A	16-09-1998	EP 0864582 A2 AU 731575 B2 BR 9801126 A CA 2231971 A1 CN 1194979 A , B CZ 9800759 A3 HU 9800541 A2 IL 123648 A JP 3282998 B2 JP 10279568 A NZ 329932 A PL 325363 A1 RU 2179977 C2 TR 9800444 A2 US 6020330 A US 6114322 A ZA 9802140 A	16-09-1998 05-04-2001 21-03-2000 14-09-1998 07-10-1998 16-09-1998 28-06-1999 21-11-2000 20-05-2002 20-10-1998 28-01-1999 28-09-1998 27-02-2002 21-10-1998 01-02-2000 05-09-2000 14-09-1998
WO 0166533	A	13-09-2001	AU 3755601 A CA 2401055 A1 EP 1263747 A1 WO 0166533 A1 NO 20024217 A	17-09-2001 13-09-2001 11-12-2002 13-09-2001 09-10-2002
EP 0372542	A	13-06-1990	US 4900757 A AT 81451 T AU 619926 B2 AU 4588489 A DE 68903215 D1 DE 68903215 T2 DK 617189 A EP 0372542 A2 ES 2052871 T3 GR 3006001 T3 IE 62820 B1 JP 2202817 A JP 2811210 B2 KR 150631 B1 US 4954528 A ZA 8909251 A	13-02-1990 15-10-1992 06-02-1992 14-06-1990 19-11-1992 22-04-1993 09-06-1990 13-06-1990 16-07-1994 21-06-1993 08-03-1995 10-08-1990 15-10-1998 15-10-1998 04-09-1990 26-09-1990

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/AB/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-20

Present claims 1-12, 15-20 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely by (i) their ability to inhibit IBAT (ileal bile acid transport) 'see e.g. claim 1!, or (ii) their ability to inhibit HMG CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase 'see e.g. claim 2!.

The referred claims cover all compounds having this characteristic or property. In the present case, the claims lack clarity (Article 6 PCT) in that an attempt is made to define the products by reference to a result to be achieved.

On the other hand, the broad definitions of IBAD inhibitors made in the description (see general formulae (AI), (BI), (CI), (DI), (EI) and (FI) on pp. 7-27) lack conciseness within the meaning of Article 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely for (i) the specific IBAD inhibitors mentioned in present claims 13-14 and (ii) the specific HMG CoA reductase inhibitors mentioned in the present claim 15. The search has also been directed to the general idea underlying the claimed subject matter.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

32M

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
Julio 31 de 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/061663 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K31/55
// (A61K 31/55, 31:405) (A61K 31/55, 31:365) (A61K 31/55, 31:22)

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB03/00350

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:
Enero 23, 2003 (23.01.2003)

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
0201850.5 Enero 26, 2002 (26.01.2002) GB

(84) Estados Designados (regional): patente ARIP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente EuroAsia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, C, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (Para todos los estados designados salvo MG, USA): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).

(71) Solicitante (únicamente para MG): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventor; e
(75) Inventor/Solicitante (únicamente para USA): LINDQVIST, Ann-Margret [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, Molndal, S-431 83 (SE).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT.

(54) Título: USO DE BENZOTIAZEPINAS QUE ACTUAN COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE ÁCIDO BILIAR DEL ÍLEO PARA REDUCIR LA COLESTEROLEMIA

(57) Extracto: Se describe el uso de un inhibidor del transportador del ácido biliar del íleo (IBAT) y el uso de una combinación de un inhibidor IBAT y de un inhibidor de la reductasa HMG CoA en el tratamiento de animales de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

WO 03/061663 A1

33

**USO DE BENZOTIAZEPINAS QUE ACTÚAN COMO INHIBIDORES
DEL TRANSPORTE DE ÁCIDO BILIAR DEL ÍLEO PARA REDUCIR
LA COLESTEROLEMIA**

La presente invención se relaciona con compuestos y combinaciones para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores. Estos pacientes pueden manifestar hipercolesterolemia familiar, apolipoproteína familiar defectuosa B 100 o dislipidemia tipo III, y estas enfermedades pueden ser de naturaleza heteróciga u homóciga. Más específicamente la invención se relaciona con el uso de un inhibidor del transportador de ácido biliar (IBAT) y el uso de una combinación de un inhibidor IBAT y una coenzima 3-hidroxi-3-metilglutarilo A (HMG CoA) inhibidora de reductasa en el tratamiento de estas enfermedades.

Es bien sabido que las condiciones hiperlipidélicas asociadas a unas altas concentraciones de colesterol total y de colesterol LDL son factores de riesgo importantes para enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (Circulación 1999, 100, 1930-1938 y Circulación 1999, 100, 1134-46). Para reducir el riesgo y la mortandad total debido a enfermedades cardiovasculares, ahora se reconoce la reducción de los lípidos en plasma, particularmente el colesterol LDL, como una meta terapéutica importante (N Engl J Med. 1995; 332:5, 12-21).

Un número importante de ensayos clínicos claramente ha determinado los inhibidores de reductasa HMG CoA – estatinas – como el fármaco primario para llegar a esto, (Am J Cardiol. 1995; 76: 98C-106C; N Engl J Med. 1998; 339: 1349-57; J Clin Epidemiol. 1992; 45: 849-60.; Lancet. 1994; 344: 1383-9; Am J Cardiol 1998 Jul 1; 82(1): 128]; Am J Cardiol. 1998; 81: 582-7) y en años recientes han surgido unas estatinas nuevas y de gran potencia que pueden reducir los niveles del colesterol LDL en plasma hasta en un 60% (N Engl J Med. 1999; 341: 70-6).

También se ha encontrado que al interferir con la circulación de los

34
X

ácidos biliares en la luz de los tractos intestinales, se reduce el nivel del colesterol. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se secretan a la bilis. Se reciclan en forma activa (>95%) desde el intestino delgado de regreso al hígado. Unas terapias previamente determinadas han comprendido por ejemplo el tratamiento con aglutinantes del ácido biliar como las resinas. Los aglutinantes del ácido biliar usados frecuentemente son por ejemplo la colestiramina y el colestipol. Sin embargo en un estudio se encontró que un tratamiento con resinas a altas dosis (2% colestiramina) en ratones con deficiencia de receptor LDL solo reduce marginalmente (<5%) el colesterol en plasma (Rudling & Angelin, Faseb J, 2001, 15, 1350-1356).

Otra terapia propuesta (Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) comprende el tratamiento con sustancias que poseen un efecto inhibidor IBAT. En teoría, los inhibidores IBAT deben tener un efecto terapéutico similar al de las resinas, pero también se podría esperar que tengan unas ventajas atractivas. En primer lugar debería ser posible administrar los inhibidores IBAT como tabletas con los mismos intervalos de dosis que las estatinas. En segundo lugar, no deberían fomentar el estreñimiento; al contrario se debería esperar un efecto laxante que podría ser un efecto secundario muy positivo, particularmente en los pacientes de edad. En tercer lugar, una inhibición directa del transporte de ácidos biliares a través del fleo debe ser ventajosa en situaciones cuando el IBAT está aumentado. Sin embargo los datos disponibles sobre los efectos de los inhibidores IBAT son limitados. Varios agentes IBAT han mostrado anteriormente una promoción de la excreción de los ácidos biliares en las heces y una reducción del colesterol en plasma. El mecanismo propuesto para la acción hipolipidémica de estos compuestos es por medio de un número mayor de receptores hepáticos LDL debido a un mayor consumo del colesterol hepático causado por una mayor síntesis compensatoria del ácido biliar (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1304-11).

En la literatura con frecuencia se hace referencia a los inhibidores IBAT con diferentes nombres. Se debe entender que en la presente cuando

se hace referencia a los inhibidores IBAT, este término también comprende compuestos conocidos en la literatura como:

- i) inhibidores de transportadores de ácido biliar apical sódico co-dependiente del íleo (ASBT);
 - ii) inhibidores del transportador de ácido biliar (BAT);
 - iii) inhibidores del sistema cotransportador sódico / ácido biliar del íleo;
 - iv) inhibidores del cotransportador apical sódico - ácido biliar;
 - v) inhibidores del transportador del ácido biliar sódico – dependiente del íleo;
 - vi) inhibidores de reabsorción del ácido biliar (BARI's); y
 - vii) inhibidores del transportador sódico del ácido biliar (SBAT);
- cuando actúan por la inhibición del IBAT.

La hipercolesterolemia familiar se debe a una deficiencia autosomal dominante y heredada de la expresión del receptor LDL en la superficie de la célula, generando una excesiva concentración en el plasma del colesterol total y del colesterol LDL seguida de una aterosclerosis prematura y severa. La hipercolesterolemia familiar afecta aproximadamente a 1 entre 500 personas en el estado heterócigo y aproximadamente a 1 entre 1 millón de personas en el estado homócigo. Sin embargo, a pesar de la eficiencia de diferentes estatinas (como se anotó arriba), algunos pacientes con hiperlipoproteínaemia familiar homóciga y heteróciga tal vez no alcancen las metas para los niveles de colesterol LDL cuando se tratan con estos agentes (incluso con la dosis más alta recomendada).

La apolipoproteína familiar defectuosa B-100 es un desorden genético causado principalmente por la sustitución de glutamina por arginina a un residuo de 3500 de la molécula de apolipoproteína B-100 en el ligando que fija el LDL al receptor LDL. El resultado de esta sustitución es un elevado nivel de LDL puesto que el LDL anormal no reconoce los receptores y por lo tanto no se pueden sacar las partículas de circulación. En personas con ascendencia de Europa Occidental, una persona entre 500 tiene una mutación en el gen Apo B-100. La mutación que causa la apolipoproteína familiar defectuosa B-100 es la mutación más común.

36
Z

Los pacientes con dislipidemias tipo III con frecuencia manifiestan diferentes tipos de xantomas, y tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia. El desorden lípido subyacente se caracteriza por anomalías en las partículas de VLDL y los residuos de IDL (Lipoproteínas de Densidad Intermedia) debido a una depuración retardada del ApoB conteniendo las partículas. Estos pacientes también manifiestan anomalías en el ApoE (isoformas, polimorfismos, mutaciones en E2/2, E3/3, E 4/4).

Se sabe que se pueden obtener mejoras en los niveles de colesterol total y de colesterol LDL (y también la composición de lípidos y apolipoproteínas y su interrelación con otras lipoproteínas diferentes del LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar cuando la terapia con estatina se combina con aféresis LDL (J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 139). La aféresis LDL es una técnica de transfusión de sangre agresiva donde la sangre del paciente se separa en células y plasma. El plasma se desvía a una columna conteniendo un material que se adhiere al colesterol LDL y lo retira sin retirar el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Luego el plasma se devuelve al paciente. Sin embargo los resultados son temporales, la aféresis LDL no es una cura, y se debe repetir con regularidad.

Claramente existe la necesidad de mejorar los niveles de colesterol LDL en plasma con una terapia de fármacos para los pacientes con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

Los inventores actuales han evaluado los efectos del inhibidor IBAT en lipoproteínas en plasma y el metabolismo del colesterol hepático y del ácido biliar en una situación donde los receptores LDL y ApoE están ausentes. Adicionalmente en el mismo modelo, también se evaluaron los efectos de combinar un inhibidor IBAT con una estatina.

Con sorpresa encontramos que en ratones con deficiencia del receptor LDL y en ratones con inactivación de 2 genes específicos con deficiencia de ApoE (Receptor LDL / ApoE deficiente), la inhibición IBAT

32


solamente durante 3 días reduce la dosis de colesterol en plasma en forma dependiente hasta en un 40%. Este descubrimiento de una marcada reducción del colesterol en plasma en una situación donde los receptores ApoE y LDL están ausentes es sorprendente porque muestra que (contrario a lo que se pensaba anteriormente) la reducción del colesterol en plasma no requiere necesariamente receptores hepáticos LDL ni estructuras dependientes de ApoE.

Además, la adición de una estatina (en este caso de sal de calcio de atorvastatina) a un inhibidor de IBAT redujo aún más el colesterol en plasma en un 24%, de manera que la terapia combinada resultó en una reducción del 64% cuando se comparó con animales que no recibieron tratamiento.

Además en ambos estudios se incrementaron los niveles de colesterol HDL. Por lo tanto, el inhibidor IBAT neutralizó la reducción del colesterol HDL inducida por la sal de calcio de atorvastatina. Los datos sugieren que cuando el inhibidor IBAT se administra en forma de terapia única, los residuos de la lipoproteína (residuos LP) y el colesterol LDL se reducen y el colesterol HDL se aumenta en una situación donde los receptores LDL y los ApoE están ausentes. En una terapia combinada con estatinas, el inhibidor IBAT actúa en forma sinérgica en cuanto que la proporción aterógena de los residuos LP y el colesterol LDL / colesterol HDL se reduce en un 71%.

Por lo tanto, de conformidad con la presente invención, se dispone un método para tratar la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores en un animal de sangre caliente, como un hombre, que necesita el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal, de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato o un solvato de dicha sal o de un profármaco de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, de acuerdo con otra característica de la presente

38
4
3

invención, se dispone un método para tratar la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como un hombre, que necesita el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal, de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato o un solvato de dicha sal o de un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, combinado con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la presente, cuando se emplea la frase “defectos en lipoproteínas o sus receptores” significa defectos en LDL y / o el receptor LDL y / o ApoE y / o el receptor ApoE y / o la interacción y / o la fijación de estas lipoproteínas con sus receptores. En un aspecto de la invención, este término significa defectos en LDL. En un aspecto de la invención, este término significa defectos en el receptor LDL. En un aspecto de la invención este término significa defectos en el ApoE. En un aspecto de la invención este término significa defectos en un receptor ApoE. En un aspecto de la invención, este término significa defectos en las interacciones entre estas lipoproteínas y sus receptores. En un aspecto de la invención, este término significa defectos en la fijación entre estas lipoproteínas y sus receptores.

En la presente, cuando se emplea el término “defectos” en términos de lipoproteínas o sus receptores, se deberá entender que significa que el número de receptores LDL y / o de receptores ApoE es menos que adecuado, y puede ser absolutamente insuficiente, y / o que la función de y / o la respuesta ante un estímulo psicológico y / o patológico es inapropiada y resulta en una hipercolesterolaemia y / o hipertrigliceridemia.

En la presente, cuando se emplea el término “combinación”, se deberá entender que hace referencia a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención “combinación” hace referencia a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención

D 39

“combinación” hace referencia a una administración separada. En aún otro aspecto de la invención “combinación” hace referencia a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, un retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el beneficio de un efecto sinérgico de la combinación.

En un aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores” es la enfermedad en estado de hipercolesterolemia familiar.

En otro aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores” es la enfermedad en estado de hipercolesterolemia familiar heteróciga.

En aún otro aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores” es la enfermedad en estado de hipercolesterolemia familiar homóciga.

En un aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores” es la enfermedad en estado de apolipoproteína B 100 familiar defectuosa.

En otro aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las dislipidemias se caracterizan por defectos en la lipoproteínas o sus receptores” es la enfermedad en estado de apolipoproteína B 100 heteróciga familiar defectuosa.

En aún otro aspecto de la invención “hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las dislipidemias se caracterizan por defectos en la lipoproteínas o sus

40
H

receptores" es la enfermedad en estado de apolipoproteína B 100 homóciga familiar defectuosa.

En un aspecto de la invención "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de dislipidemia tipo III.

En otro aspecto de la invención "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de dislipidemia heteróciga tipo III.

En aún otro aspecto de la invención "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de dislipidemia homóciga tipo III.

Se han descrito unos compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibición IBAT. Por ejemplo se pueden consultar los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533 y EP 864 582 y los contenidos de estas solicitudes de patente, en particular los compuestos descritos en la reivindicación 1 y los ejemplos citados, se incorporan a la presente por referencia. Otros compuestos apropiados incluyen aquellos descritos en WO94/24087, WO98/07749, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 00/20437, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 02/50051, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 623 596, EP 869 121, y EP 1 070 703, y los contenidos de estas solicitudes de patente, en particular los compuestos descritos en la reivindicación 1 y los ejemplos citados, se

41
23
X

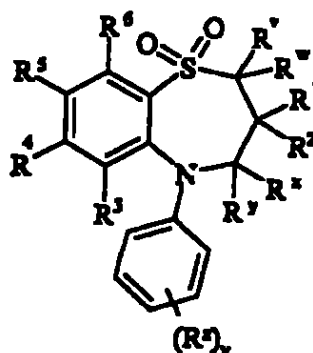
incorporan a la presente por referencia.

Unas clases particulares de inhibidores IBAT apropiadas para el uso en la presente invención son benzotiepinas y los compuestos descritos en las reivindicaciones de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan a la presente por referencia. Otras clases adecuadas de inhibidores IBAT son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Otra clase apropiada de inhibidores IBAT son las 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Un compuesto particular apropiado que posee una actividad de inhibidor IBAT es el ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina-8-ilo β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582).

Otro compuesto apropiado que posee una actividad de inhibidor IBAT es el S-8921 (EP 597 107).

Otros compuestos adicionales apropiados que poseen una actividad de inhibidor IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (AI):



(AI)

donde:

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo, o uno de R^{10} y R^{11} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro es hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;

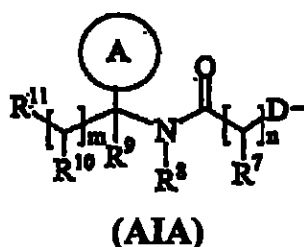
R^{12} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi,

42

carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoilooxi, N-(C₁₋₆alquilo)amino, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂amino, C₁₋₆alcanoiloamino, N-(C₁₋₆alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₆alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarboniloamino, ureido, N'-(C₁₋₆alquilo)ureido, N-(C₁₋₆alquilo)ureido, N',N'-(C₁₋₆alquilo)₂ureido, N'-(C₁₋₆alquilo)-N-(C₁₋₆alquilo)ureido, N',N'-(C₁₋₆alquilo)₂-N-(C₁₋₆alquilo)ureido, N-(C₁₋₆alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquilo)₂sulfamoilo;

v es de 0-5;

uno de R⁴ y R⁵ es un grupo de fórmula (AIA):



R³ y R⁶ y el resto de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoilooxi, N-(C₁₋₄alquilo)amino, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂amino, C₁₋₄alcanoiloamino, N-(C₁₋₄alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₄alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquilo)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el resto de R⁴ y R⁵ se pueden sustituir en forma opcional en el carbono con uno o varios R¹⁶;

D es -O-, -N(R⁸), -S(O)_b- o -CH(R⁸)-; donde R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y b es de 0-2;

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁷;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

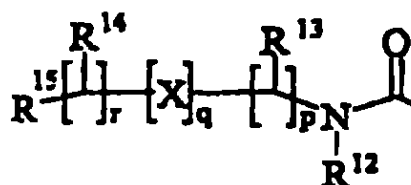
R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

43

R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, tetrazolilo, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$ donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{11} es un grupo de fórmula (AIB):



(AIB)

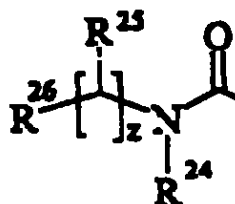
donde:

X es $-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)_a-$; donde a es de 0 - 2 y R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo, heterociclilo o R^{23} ; donde el citado C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo se puede sustituir independientemente y opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{20} ;

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, tetrazolilo, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^f)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{15} es un grupo de fórmula (AIC):



(AIC)

donde:

R^{24} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

44
7

R^{25} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo, heterociclilo o R^{27} ; donde el citado C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo se puede sustituir independientemente y opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{28} ;

R^{26} se selecciona entre carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, $-P(O)(OR^s)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^s)$, $-P(O)(OH)(R^s)$ o $-P(O)(OR^s)(R^h)$ donde R^s y R^h se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

p es de 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;

q es de 0-1;

r es de 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es de 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

z es de 0-3; donde los valores de R^{25} pueden ser iguales o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; donde

us
\$

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} y R^{28} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particulares de fórmula (AI) son:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-

u6


benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxipentilo)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N'*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]-2-fluorobenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo] benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo] benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(carboximetil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*--{ α -[*N'*-(etoxi)(metil)fosforilo-metil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-(2-[(hidroxi)(metil)fosforilo]etil}carbamoilo)benzilo]carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-

42
Z

benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-{2-[(metil)(etil)fosforilo]etil}carbamoilo)-4-hidroxibenzilo]carbamoilometoxi}-

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-{2-[(metil)(hidroxi)fosforilo]etil}carbamoilo)-4-hidroxibenzilo] carbamoilometoxi}-

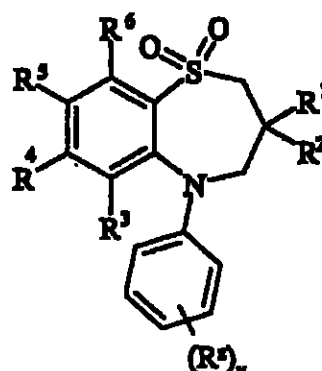
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[(R)-N'-(2-metilsulfinilo-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-{(R)-α-[N'-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibición IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (BI):



(BI)

donde:

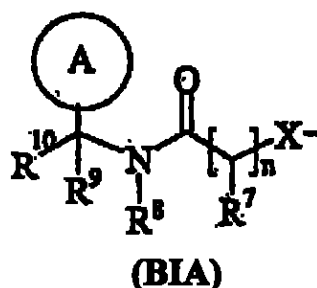
Uno de R¹ y R² se selecciona entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo y el otro se selecciona entre C₁₋₆alquilo;

R³ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₆alcanoilooxi, N-(C₁₋₆alquilo)amino, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂amino, C₁₋₆alcanoiloamino, N-(C₁₋₆alquilo)carbamoilo, N-(C₁₋

448

alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₆alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquilo)₂sulfamoilo; v es de 0-5;

uno de R⁴ y R⁵ es un grupo de fórmula (BIA):



R³ y R⁶ y el resto de los R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoilooxi, N-(C₁₋₆alquilo)amino, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂amino, C₁₋₆alcanoiloamino, N-(C₁₋₆alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₆alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquilo)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el resto de los R⁴ y R⁵ se pueden sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios R¹⁷;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y b es de 0-2;

El Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁹; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R²⁰;

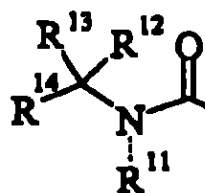
R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo,

49
Z

mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoilooxi, $N-(C_{1-10}$ alquilo)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ amino, $N,N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_3$ amoniaco, C_{1-10} alcanoiloamino, $N-(C_{1-10}$ alquilo)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquilo)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ sulfamoilo, $N-(C_{1-10}$ alquilo)sulfamoiloamino, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, C_{1-10} alcoxicarboniloamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo- $(C_{1-10}$ alquiloeno) $_p$ -R²¹-(C_{1-10} alquiloeno) $_q$ - o heterociclilo- $(C_{1-10}$ alquiloeno) $_r$ -R²²-(C_{1-10} alquiloeno) $_s$;- donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R²³; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R²⁴; o R¹⁰ es un grupo de fórmula (BIB):



(BIB)

donde:

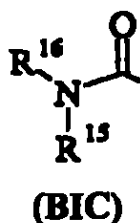
R¹¹ es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoilooxi, $N-(C_{1-10}$ alquilo)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ amino, C_{1-10} alcanoiloamino, $N-(C_{1-10}$ alquilo)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquilo)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ sulfamoilo, $N-(C_{1-10}$ alquilo)sulfamoiloamino, $N,N-(C_{1-10}$ alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹² y R¹³ se pueden sustituir en independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R²⁵; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir

opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^2 ;

R^{14} se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoilooxi, N -(C_{1-10} alquilo)amino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquilo) $_3$ amoniaco, C_{1-10} alcanoiloamino, N -(C_{1-10} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoiloamino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, C_{1-10} alcoxycarboniloamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_p$ - R^{27} -(C_{1-10} alquiloeno) $_q$ o

heterociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_r$ - R^{28} -(C_{1-10} alquiloeno) $_s$; donde R^{14} se puede sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{29} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (BIC):



R^{15} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde R^{16} se puede sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios grupos seleccionados entre R^{31} ;

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoilooxi, N -(C_{1-10} alquilo)amino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquilo) $_3$ amoniaco, C_{1-10} alcanoiloamino, N -(C_{1-10} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$

donde a es de 0 a 2, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo)₂sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoiloamino, N,N -(C_{1-10} alquilo)₂sulfamoiloamino, C_{1-10} alcoxycarboniloamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquiloeno)_p- R^{32} -(C_{1-10} alquiloeno)_q- o heterociclilo-(C_{1-10} alquiloeno)_r- R^{33} -(C_{1-10} alquiloeno)_s-; donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{34} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{35} ;

R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente entre -O-, - NR^{36} -, -S(O)_x-, - $NR^{36}C(O)NR^{36}$ -, - $NR^{36}C(S)NR^{36}$ -, -OC(O)N=C-, - $NR^{36}C(O)$ - o -C(O) NR^{36} -; donde R^{36} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y x es de 0-2;

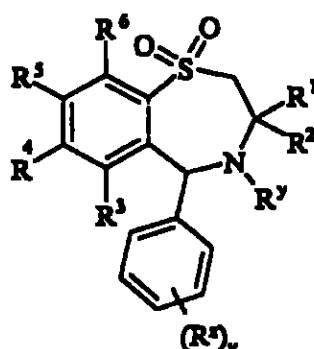
p , q , r y s se seleccionan independientemente entre 0-2;

R^{34} se selecciona entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N -metilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N -metilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N -metilsulfamoiloamino y N,N -dimetilsulfamoiloamino;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, benzilo, benzilooxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibidor IBAT tienen la estructura de fórmula (CI):

52



(CI)

donde:

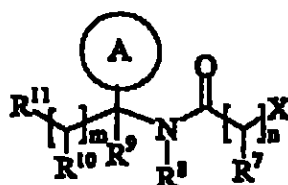
Uno de R^1 y R^2 se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona entre C_{1-6} alquilo;

R^7 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-6} alcanoilooxi;

R^8 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoilooxi, N -(C_{1-6} alquilo)amino, N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoiloamino, N -(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilo $S(O)_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquilo)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ sulfamoilo;

v es de 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (CIA):



(CIA)

R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi,

53
H

C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoilooxi, N-(C₁₋₄alquilo)amino, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂amino, C₁₋₄alcanoiloamino, N-(C₁₋₄alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₄alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquilo) sulfamoilo y N,N(C₁₋₄alquilo)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el resto de los R⁴ y R⁵ se pueden sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios R¹⁶;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y b es de 0-2;

El Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁷;

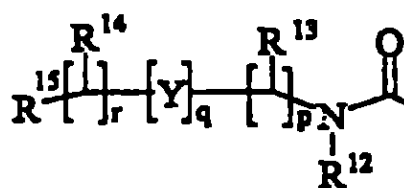
R⁷ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁹;

R¹¹ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) o -P(O)(OR^c)(R^d) donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo; o R¹¹ es un grupo de fórmula (CIB):



(CIB)

donde:

Y es -N(R^x)-, -N(R^x)C(O)-, -O-, y -S(O)_a-; donde a es de 0-2 y R^x es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋

54
12

alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{13} y R^{14} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{20} ;

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C_{1-4} alquilo;

p es de 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;

q es de 0-1;

r es de 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es de 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinoilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{21} ;

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinoilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfona, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C_{1-4} alquilo; donde R^{19} y R^{20} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{22} ;

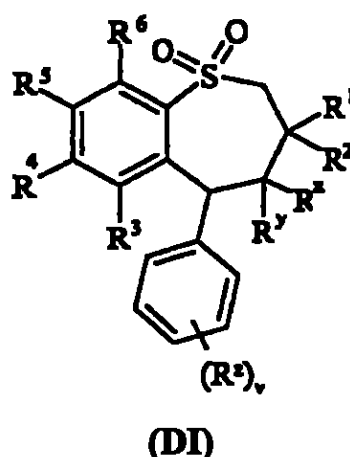
R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo,

55

ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibidor IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (DI):



donde:

Uno de R^1 y R^2 se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona entre C_{1-6} alquilo;

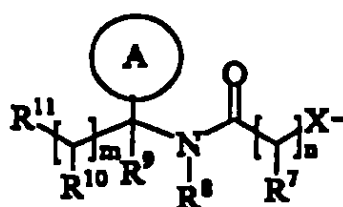
R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, *N*-(C_{1-6} alquilo)amino, *N,N*-(C_{1-6} alquilo)₂amino, C_{1-6} alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2;

R^3 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoilooxi, *N*-(C_{1-6} alquilo)amino, *N,N*-(C_{1-6} alquilo)₂amino, C_{1-6} alcanoiloamino, *N*-(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquilo)₂carbamoilo, C_{1-6} alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, *N*-(C_{1-6} alquilo)sulfamoilo y *N,N*-(C_{1-6} alquilo)₂sulfamoilo;

v es de 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (DIA):

56



(DIA)

R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, N -(C_{1-4} alquilo)amino, N,N -(C_{1-4} alquilo) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoiloamino, N -(C_{1-4} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquilo)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquilo) $_2$ sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios R^{16} ;

X es $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ o $-CH(R^a)-$; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es de 0-2;

El Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{17} ;

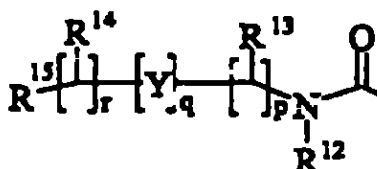
R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$ donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{11} es un grupo de fórmula (DIB):



(DIB)

donde:

Y es -N(Rⁿ), -N(Rⁿ)C(O)-, -O-, y -S(O)_a-; donde a es de 0-2 y Rⁿ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁-alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹³ y R¹⁴ se pueden sustituir independientemente y opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R²⁰:

R¹⁵ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f) donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo;

p es de 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;

q es de 0-1;

r es de 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es de 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoilooxi, N-C₁₋₄alquilo)amino, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂amino, C₁₋₄alcanoiloamino, N-(C₁₋₄alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₄alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquilo)₂sulfamoilo; donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R²¹;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂-

58

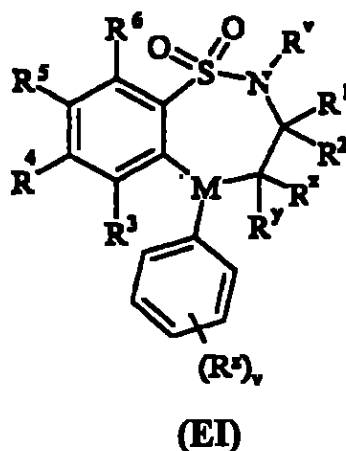
-27

alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoilooxi, *N*-(C₁₋₄alquilo)amino, *N,N*-(C₁₋₄alquilo)₂amino, C₁₋₄alcanoiloamino, *N*-(C₁₋₄alquilo)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₄alquiloS(O)_a donde *a* es de 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₄alquilo)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquilo)₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) o -P(O)(OR^a)(R^b), donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo; donde R¹⁹ y R²⁰ se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R²²;

R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibidor IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (EI):



donde:

R^v se selecciona entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Uno de R¹ y R² se selecciona entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo y el otro se selecciona entre C₁₋₆alquilo;

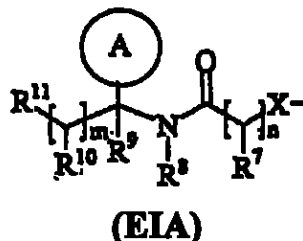
39
9

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidróxi, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquilo)amino, N,N -(C_{1-6} alquilo)₂amino, C_{1-6} alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2;

M se selecciona entre -N- o -CH-;

R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoilooxi, N -(C_{1-6} alquilo)amino, N,N -(C_{1-6} alquilo)₂amino, C_{1-6} alcanoiloamino, N -(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquilo)₂carbamoilo, C_{1-6} alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquilo) sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquilo)₂sulfamoilo; v es de 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (EIA):



R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidróxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, N -(C_{1-4} alquilo)amino, N,N -(C_{1-4} alquilo)₂amino, C_{1-4} alcanoiloamino, N -(C_{1-4} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo, C_{1-4} alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquilo)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquilo)₂sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios R^{16} ;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es de 0-2;

El Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{17} ;

60

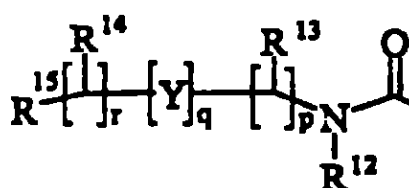
R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$ donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{11} es un grupo de fórmula (EIB):



(EIB)

donde:

Y es $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)a-$; donde a es de 0-2 y R^n es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{13} y R^{14} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{20} ;

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^f)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

p es de 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;

q es de 0-1;

r es de 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es de 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

6751

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

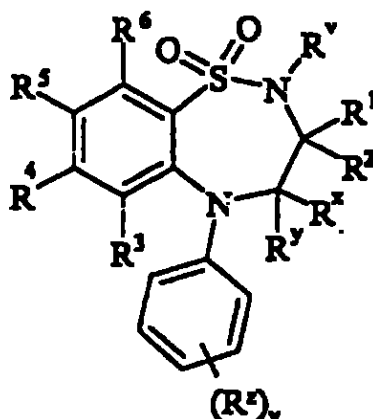
R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{21} ;

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoilooxi, $N-(C_{1-4}alquilo)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2amino$, $C_{1-4}alcanoiloamino$, $N-(C_{1-4}alquilo)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquiloS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquilo)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquilo)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; donde R^{19} y R^{20} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetiloamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N -metilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N -metilsulfamoilo y N,N -dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos apropiados que poseen una actividad de inhibidor IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (FI):



(FI)

donde:

R^v se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

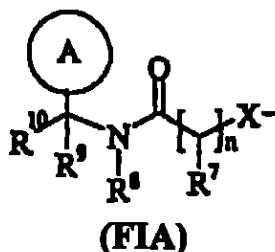
Uno de R^1 y R^2 se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona entre C_{1-6} alquilo;

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquilo)amino, N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ amino, C_{1-6} alquilo $S(O)_a$ donde a es de 0 a 2;

R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoilooxi, N -(C_{1-6} alquilo)amino, N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoiloamino, N -(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilo $S(O)_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquilo)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquilo) $_2$ sulfamoilo;

v es de 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (FIA):



(FIA)

R^3 y R^6 y el resto de los R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi,

63
X
6

C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoilooxi, N-(C₁₋₆alquilo)amino, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂amino, C₁₋₆alcanoiloamino, N-(C₁₋₆alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₆alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquilo)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquilo)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el resto de los R⁴ y R⁵ se pueden sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios R¹⁷;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y b es de 0-2;

El Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁹; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R²⁰;

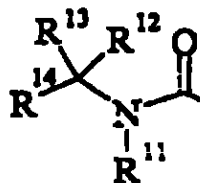
R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C₁₋₁₀alquilo, C₂₋₁₀alquenilo, C₂₋₁₀alquinilo, C₁₋₁₀alcoxi, C₁₋₁₀alcanoilo, C₁₋₁₀alcanoilooxi, N-(C₁₋₁₀alquilo)amino, N,N-(C₁₋₁₀alquilo)₂amino, N,N,N-(C₁₋₁₀alquilo)₃amoniaco, C₁₋₁₀alcanoiloamino, N-(C₁₋₁₀alquilo)carbamoilo, N,N-(C₁₋₁₀alquilo)₂carbamoilo, C₁₋₁₀alquiloS(O)_a donde a es de 0 a 2, N-(C₁₋₁₀alquilo)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₁₀alquilo)₂sulfamoilo, N-(C₁₋₁₀alquilo)sulfamoiloamino, N,N-(C₁₋₁₀alquilo)₂sulfamoiloamino, C₁₋₁₀alcoxycarboniloamino, carbociclilo, carbocicliloC₁₋₁₀alquilo, heterociclilo, heterocicliloC₁₋₁₀alquilo, carbociclilo-(C₁₋₁₀alquiloeno)_p-R²¹-(C₁₋₁₀alquiloeno)_q- o

heterociclilo-(C₁₋₁₀alquiloeno)_r-R²²-(C₁₋₁₀alquiloeno)_s; donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R²³; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo

-NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{24} ; o R^{10} es un grupo de fórmula (FIB):



(FIB)

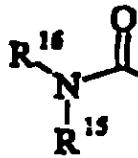
donde:

R^{11} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcanoilo, N -(C_{1-10} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoiloamino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{12} y R^{13} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{25} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{26} ;

R^{14} se selecciona entre hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcanoilo, N -(C_{1-10} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquiloS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoiloamino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_p$ - R^{27} -(C_{1-10} alquiloeno) $_q$ -o heterociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_p$ - R^{28} -(C_{1-10} alquiloeno) $_q$; donde R^{14} se puede sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{29} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC):

65



(FIC)

R^{15} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde R^{16} se puede sustituir opcionalmente en un carbono por uno o varios grupos seleccionados entre R^{31} ;

n es de 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoilooxi, N -(C_{1-10} alquilo)amino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquilo) $_3$ amoniaco, C_{1-10} alcanoiloamino, N -(C_{1-10} alquilo)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilo $\text{S}(\text{O})_a$ donde a es de 0 a 2, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquilo)sulfamoiloamino, N,N -(C_{1-10} alquilo) $_2$ sulfamoiloamino, C_{1-10} alcoxycarboniloamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_p$ - R^{32} -(C_{1-10} alquiloeno) $_q$ - o heterociclilo-(C_{1-10} alquiloeno) $_r$ - R^{33} -(C_{1-10} alquiloeno) $_s$; donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se pueden sustituir independientemente y opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{34} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{35} ;

R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente entre -O-, - NR^{36} -, - $\text{S}(\text{O})_x$ -, - $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}$ -, - $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{36}$ -, - $\text{OC}(\text{O})\text{N}=\text{C}$ -, - $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})$ - o - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}$ -; donde R^{36} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y x es de 0-2;

p , q , r y s se seleccionan independientemente entre 0-2;

R^{34} se selecciona entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo,

66
7
6

trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N*-metilsulfamoiloamino y *N,N*-dimetilsulfamoiloamino;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquilo)carbamoilo, benzilo, benzilooxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados incluyen uno cualquiera de los siguientes compuestos:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropilo)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropilo)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropilo)carbamoilo]benzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo} carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-

67

2

(R)-hidroxipropilo)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo]propilo}carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropilo)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N(S)-1-carboxipropilo)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-ilo]carbamoilo}-4-hidroxibenzilo)carbamoilometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilo)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

Los compuestos de fórmula (AI), (BI), (CI), (DI), (EI) y (FI) o una

72

sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden producir por medio de unos procesos conocidos en el arte.

Las estatinas son unos inhibidores de reductasa HMG Co-A apropiados, unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos son muy conocidos en el arte. Unas estatinas particulares son la fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de las mismas. Una estatina en particular es la atorvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Una estatina más particular es la sal de calcio de atorvastatina. Otra estatina en particular es la rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Una estatina particular preferible es la sal de calcio de rosuvastatina.

En un aspecto particular de la invención un inhibidor IBAT o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos son unos inhibidores IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto particular de la invención un inhibidor de reductasa HMG CoA o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos es un inhibidor de reductasa HMG CoA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Unas sales apropiadas farmacéuticamente aceptables de los anteriores compuestos son por ejemplo una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente alcalina por ejemplo una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo de ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acetato o maleico. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que es lo suficientemente acidoico, es una sal de metal alcalino,

por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base alcalina que permite un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para obtener el compuesto original. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolisables *in vivo* y amidas hidrolisables *in vivo*.

Un éster hidrolisable *in vivo* de un compuesto conteniendo un grupo carboxi o hidroxil es por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del humano o del animal para producir el ácido original o el alcohol. Los ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables de los carboxi incluyen C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetil, C₁₋₆alcanoilooximetil ésteres por ejemplo pivaloilo oximetil, ftalidilo ésteres, C₃₋₈cycloalcoxycarbonilooxiC₁₋₆alquilo ésteres por ejemplo 1-cyclohexilcarbonilooxietil; 1,3-dioxolen-2-onilometil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilometil; y C₁₋₆alcoxycarbonilooxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarbonilooxietil y se pueden formar en cualquier grupo carboxi de los compuestos.

Un éster hidrolisable *in vivo* de un compuesto conteniendo un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos como fosfato ésteres y α -acilooxialquilo ésteres y los compuestos relacionados que resultan de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster para obtener el grupo hidroxil original. Ejemplos de α -acilooxialquilo ésteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropionilooxi-metoxi. Una selección de ésteres hidrolisables *in vivo* formando grupos de hidroxil incluye alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo, alcoxycarbonilo sustituidos (para obtener alquilo carbonato ésteres), dialquilcarbamoilo y N-(dialquiloaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para obtener carbamatos), dialquiloaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de radicales en el benzoilo incluyen el morfolino y el piperazino fijados de un anillo de átomos de nitrógeno por medio de un

20
X

grupo metileno a la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo.

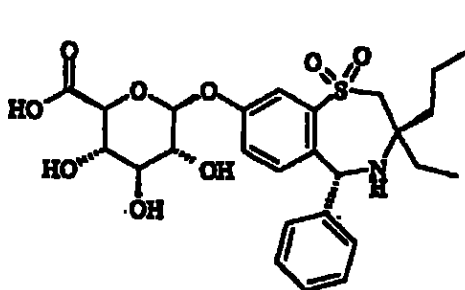
Un valor apropiado para una amida hidrolisable *in vivo* de un compuesto conteniendo un grupo carboxi es, por ejemplo un *N*-C₁₋₆ alquilo o *N,N*-di-

C₁₋₆ alquilo amida como *N*-metil, *N*-etil, *N*-propilo, *N,N*-dimetil, *N*-etil-*N*-metil o *N,N*-dietil amida.

Experimental

Material

En la siguiente sección, el Compuesto (I) hace referencia a ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina-8-ilo β-D-glucopiranosidurónico (EP 864582):



Se molió sal de calcio de atorvastatina (tabletas de 40mg) hasta obtener unas partículas muy finas y se mezclaron en un alimento regular de ratones R3 y posteriormente se formaron gránulos (0.05% por peso). El Compuesto (I) se disolvió en polietilenglicol (PEG):etanol:solutol: Agua (4:1:0.5:8.5) excipiente y se administró por cebadura una vez al día, en las tardes.

Animales

En total se emplearon 54 hembras de ratones con deficiencia de Receptor LDL / ApoE (5 a 6 semanas de edad con un peso entre 25 y 30 g en el comienzo del estudio; obtenidas en B&M/AS, Dinamarca). Se mantuvieron bajo condiciones estándar con libre acceso a agua y alimento. Los ciclos de luz fueron desde las 6:00 a.m. hasta las 6:00 p.m. En el experimento I, el estudio de respuesta a la dosis, se trataron los ratones con el Compuesto (I) por cebadura una vez al día en las tardes durante los primeros tres días y en las mañanas el último día. El grupo de control con

alimento regular R3 recibió el excipiente por cebadura. En el experimento II, el estudio de combinación, se mezcló sal de calcio de atorvastatina (0.05%) con alimento R3. Los ratones recibieron sal de calcio de atorvastatina (0.05% en el alimento) y /o el Compuesto (I) por cebadura durante 7 días. El grupo de control recibió el alimento R3 y el excipiente.

Recolección de Plasma

Se dejaron los ratones sin alimento 3 horas antes de su sacrificio a las 10 a.m. Los animales se anestesiaron con isoflurán, se sangraron mediante una punción cardíaca, y posteriormente se sacrificaron por medio de una dislocación cervical. La sangre se recolectó en tubos conteniendo EDTA, el plasma se separó mediante centrifugado y se almacenó a -70°C.

Análisis de Colesterol

Se efectuó una medición en línea de colesterol en plasma y en FPLC con un estuche comercial de colesterol de Roche Diagnostics, GmbH, Alemania, Colesterol, CHOD-PAP 1489437.

Análisis de Triglicéridos

Los triglicéridos en plasma se midieron usando un estuche comercial de reactivos de Roche Diagnostics, GmbH, Alemania, Triglicéridos/GB, 450032.

Tamaño – fraccionamiento de lipoproteínas por FPLC miniaturizado en línea

Se midieron los perfiles de distribución del colesterol usando un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaño, SMART, con columna Superose 6 PC 3.2/30, (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia). El sistema de cromatografía se conectó con un sistema de flujo continuo de aire segmentado de análisis de post derivación en línea del colesterol total usando unos reactivos colorimétricos enzimáticos. El sistema SMART se conectó a un inyector de muestra (Gina 50, Gynkotek HPLC, Germering, GmbH). La solución amortiguadora de levigación consistió de 0.01M Tris, 0.03 M NaCl, pH 7.40, y una tasa de flujo de 35 ml/min. El sistema de flujo en línea se



equipó con una bomba peristáltica, con una tasa de flujo de 0.7 ml/min, y un resorte de incubación durante 8 minutos a 37°C. Se midió la absorción a 500 nm con un detector UV/VIS, (Jasco UV-970, Jasco International Co, Ltd, Japón). Los datos se integraron con un sistema de datos por cromatografía Chromeleon (Gynkotek HPLC, Germering GmbH). Continuamente se midió la distribución de lipoproteínas con el colesterol empleando un reactivo colorimétrico enzimático, reconstituido en agua, al doble del volumen indicado en las instrucciones del fabricante. Los estuches comerciales fueron de Roche Diagnostics, GmbH, Alemania, Colesterol, CHOD-PAP 1489437. La separación se efectuó a los 60 minutos, en una muestra de 10 µl. El área integrada de las fracciones se expresó en concentración molar. Los diversos picos de los perfiles son remanentes LP designados, LDL y HDL para efectos de simplificación, aunque es claro que la separación se determina esencialmente por el tamaño de las lipoproteínas.

Resultados

Con el fin de determinar el efecto del inhibidor IBAT, Compuesto (I), en el nivel de lípidos en plasma en ratones con receptor LDL / deficiencia de ApoE, grupos de animales recibieron el excipiente o el Compuesto (I) en dosis incrementales (0.62, 2.5, 10 y 40 µmol/kg/día) durante 3.5 días. El tratamiento con el Compuesto (I) redujo la dosis del colesterol total en plasma en forma dependiente y se obtuvo una reducción del 40% con la dosis más alta. Los triglicéridos en plasma no se vieron alterados significativamente aunque se apreció una tendencia de aumento. Para analizar las lipoproteínas en plasma en detalle, se generaron patrones de lipoproteína en plasma después de la separación del plasma por FPLC. Los resultados mostraron que la reducción del colesterol en plasma ocurrió en los remanentes LP (reducción del 63%) y LDL (reducción del 23%) fracciones, mientras que no se vio ninguna reducción del colesterol HDL, y si algo se notó un aumento (Tabla 1).

Tabla 1: Tratamiento de tres días de ratones con receptor LDL / deficiencia de ApoE por inactivación de dos genes específicos con aumento de dosis

23

del Compuesto (I)

	Controles	0.625 μmol/kg/día	2.5 μmol/kg/día	10 μmol/kg/día	40 μmol/kg/día
Lípidos Plasma / lipoproteínas	100%	% Cambio comparado con el grupo de control			
TG ¹ (mM)	2.7	13	16	23	8
Chol ² (mM)	20.1	-9	-28	-35	-40
LP- remanentes	10.1	-27	-45	-54	-63
LDL (mM)	9.2	8	-14	-20	-23
HDL(mM)	0.8	29	27	36	45
LP-remanentes + LDL/HDL	24.0	-30	-45	-55	-62

¹ TG = Triglicéridos en plasma

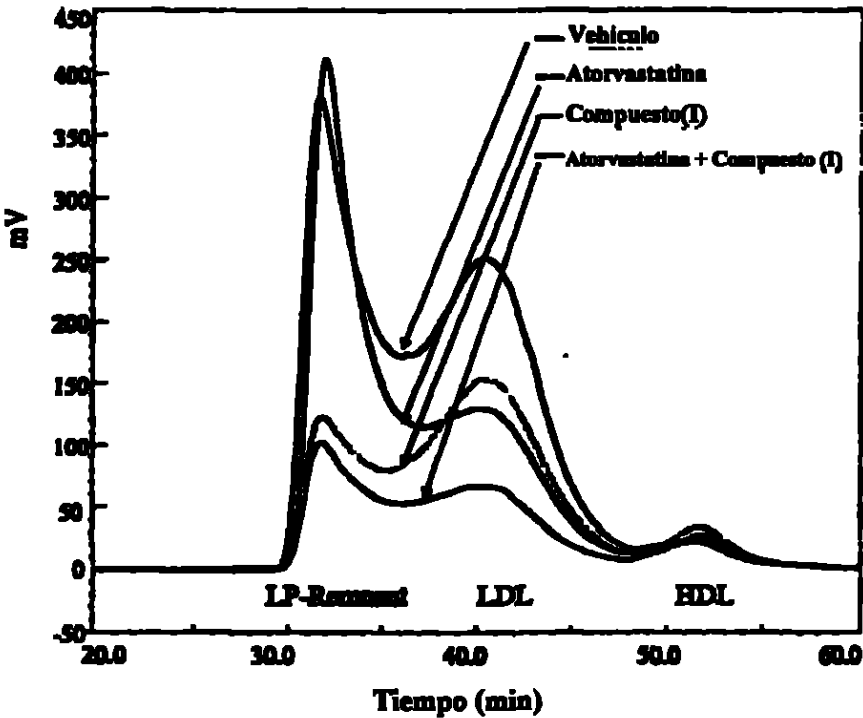
² Chol = colesterol total en plasma

La sal de calcio de atorvastatina solamente (0.05% en una dieta aproximadamente de 80-100mg/kg/día) redujo el colesterol total en plasma en un 25% mientras que el Compuesto (I) (10 μmol/kg/día) produjo una reducción del 40%. El tratamiento combinado usando ambos fármacos produjo una reducción mayor de manera que se alcanzó una reducción del 63% (Tabla 2, Fig. 2). La sal de calcio de atorvastatina sola y la combinación de sal de calcio de atorvastatina y el Compuesto (I) redujeron los triglicéridos en plasma en un 60% y un 40% respectivamente. El tratamiento solamente con el Compuesto (I) no tuvo ningún efecto sobre el nivel de triglicéridos en plasma en este estudio. El análisis FPLC de plasma (Figura 1) mostró que la reducción del colesterol por sal de calcio de atorvastatina únicamente se limitó a partículas de LDL (reducción del 44%) mientras que el tratamiento con el Compuesto (I) produjo una marcada reducción tanto del LDL (reducción del 30%) y del colesterol de remanentes LP (reducción del 62%) (Fig.2). La combinación de los dos fármacos produjo una reducción mayor del colesterol, especialmente en las partículas de LDL se manera que se alcanzó una reducción del 64%. Se

24

notó un incremento (22%) en el colesterol HDL después del tratamiento con el Compuesto (I) sólo, o combinado con sal de calcio de atorvastatina (15%).

Figura 1: El perfil de la lipoproteína de ratones con receptor LDL / deficiencia de ApoE por inactivación de dos genes específicos tratados con el Compuesto (I) o combinado con sal de calcio de atorvastatina



[Handwritten signature]

Tabla 2: Niveles de lípidos en plasma de ratones con receptor LDL / deficiencia de ApoE por inactivación de dos genes específicos después del tratamiento con el Compuesto (I), sal de calcio de atorvastatina o una combinación de los dos compuestos durante una semana.

	Controles	Compuesto(I)	Sal de calcio Atorvastatina	Combinación
Lípidos Plasma/ lipoproteínas	100%	% Cambio comparado con el grupo de control		
TG ¹ (mM)	2.1	7	-59	-43
Chol ² (mM)	16.9	-42	-24	-64
LP-remanentes (mM)	7.6	-62	-2	-69
LDL(mM)	8.7	-29	-43	-64
HDL(mM)	0.6	22	-22	15
LP-remanentes+LDL/HDL	25.8	-54	2	-71

¹TG= Triglicéridos en plasma

²Chol = Colesterol total en plasma

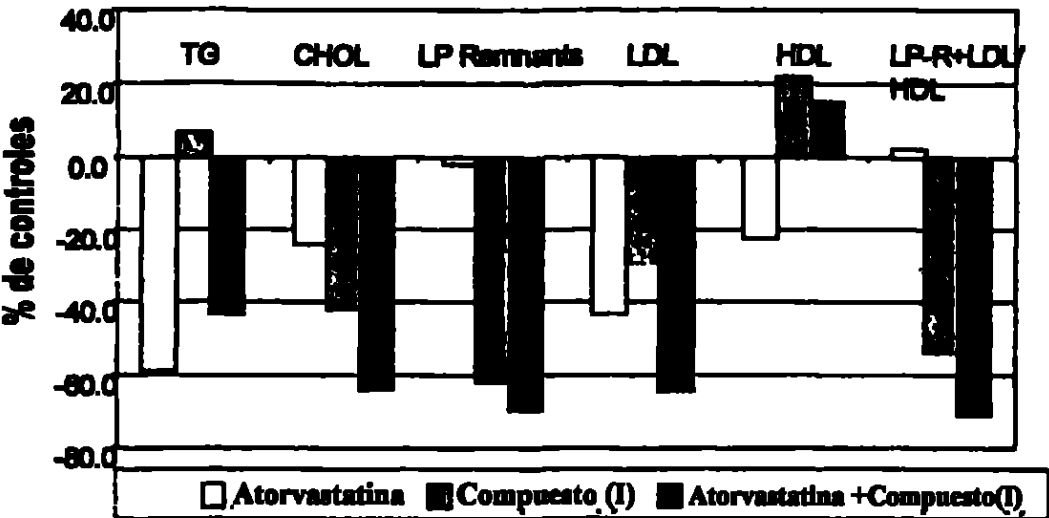


Figura 2: Tratamiento de ratones con receptor LDL / deficiencia de ApoE por inactivación de dos genes específicos durante una semana con el Compuesto (I) o con sal de calcio de atorvastatina como una



Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone un método para verificar si un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene uno cualquiera de los siguientes efectos:

- i) una reducción del colesterol total; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 - ii) una reducción de los remanentes de LP; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 - iii) una reducción del LDL; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 - iv) un incremento del HDL; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
 - v) muestra un efecto de sinergia en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en la reducción de la proporción de (remanentes LP + colesterol LDL)/(colesterol HDL);
- donde el método de verificación comprende la administración del inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un mamífero transgénico no humano con receptor LDL y /o deficiencia de ApoE opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; y determinar si se evidenció un efecto sobre uno cualquiera de (i) - (v) arriba en el mamífero no humano.

En un aspecto de la invención, el mamífero no humano es un roedor.

En otro aspecto de la invención, el mamífero no humano es un ratón.

En un aspecto de la invención, el método de verificación se relaciona

22
X

con un inhibidor IBAT, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos sin el inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, el método de verificación se relaciona con un inhibidor IBAT, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto de la invención, el método de verificación se relaciona con verificar que un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos muestra por lo tanto un efecto de sinergia en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en la reducción de la proporción de (remanentes LP + colesterol LDL) / (colesterol HDL).

En un aspecto de la invención, el mamífero transgénico no humano tiene receptor LDL y deficiencia de ApoE.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente, se dispone un método para tratar la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como un hombre, que necesita este tratamiento y que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se dispone un método para reducir el colesterol anormal y los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como un hombre con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia

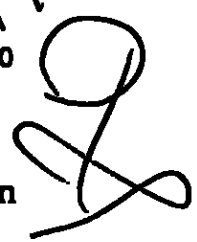
Z

donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como un hombre, que necesita el citado tratamiento y que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se dispone un método para tratar la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita el citado tratamiento, que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se dispone un método para reducir el colesterol anormal y los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una

29


composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable para ser utilizado en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para ser utilizado en la reducción del colesterol anormal y los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal,



un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las

apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para una inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o como infusión) como una solución, una suspensión o una emulsión estéril, para una administración tópica como un ungüento o una crema, para una administración rectal como un supositorio. En general, las anteriores composiciones se pueden preparar en forma convencional, utilizando excipientes convencionales.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; opcionalmente con instrucciones de uso; para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; opcionalmente con instrucciones de uso; para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por



defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo:

- a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una primera forma de dosis;
- b) un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una segunda forma de dosis; y
- c) contenedor significa para contener la citada primera y segunda forma de dosis; y opcionalmente
- d) con instrucciones para el uso;

para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo:

- a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una primera forma de dosis;
- b) un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en una segunda forma de dosis; y
- c) contenedor significa para contener la citada primera y segunda forma de dosis; y opcionalmente
- d) con instrucciones de uso;

para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus



receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo:

- a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosis;
- b) un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una segunda forma de dosis; y
- c) contenedor significa para contener la citada primera y segunda forma de dosis; y opcionalmente
- d) con instrucciones de uso;

para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche comprendiendo:

- a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosis;
- b) un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una segunda forma de dosis; y
- c) contenedor significa para contener la citada primera y segunda forma de dosis; y opcionalmente
- d) con instrucciones de uso;

para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas

de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un



profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de

dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone el uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone una combinación comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone una combinación comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u

07
28

otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento combinado comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesite el citado tratamiento terapéutico para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento combinado comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita el citado tratamiento terapéutico para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada

hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

El inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente con una unidad de dosis dentro del rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área del cuerpo del animal; es decir aproximadamente 0.01-50 mg/kg, y se esperaría que esto aporte una dosis terapéuticamente efectiva. Una unidad de dosis como una tableta o una cápsula por lo general va a contener por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. En un aspecto de la invención, se utiliza una dosis diaria en el rango de 0.02-50 mg/kg. En otro aspecto, se utiliza una dosis diaria en el rango de 0.02-20 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración empleada y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, el profesional que está tratando al paciente podrá determinar la dosis óptima.

El inhibidor de reductasa HMG CoA, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 0.5-100 mg por día, y se esperaría que esto aporte una dosis terapéuticamente efectiva. En un aspecto de la invención, se emplea una dosis diaria en el rango del 10-80 mg por día. En otro aspecto, se emplea una dosis diaria en el rango de 10-20 mg por día. Sin embargo, la dosis diaria necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración empleada y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, el profesional que está tratando al paciente podrá determinar la dosis óptima.

La dosis de cualquiera de ambos fármacos y sus proporciones se deben componer de manera que se obtengan los mejores efectos posibles del tratamiento, según se define en las pautas nacionales e internacionales (las cuales se revisan y redefinen periódicamente).

89
P

Reivindicaciones

1. Un método para tratar la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos.
2. Un método para tratar la hipercolesterolemia y /u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de reductasa HMG Co-A , o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.
3. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.
4. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o

20
H

excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

5. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

6. El uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

7. El uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el uso

al
Z

en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

8. El uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

9. El uso de un inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o sus receptores, en un animal de sangre caliente, como el hombre.

10. Un método para verificar si un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene uno cualquiera de los siguientes efectos:

- i) reducir el colesterol total; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- ii) reducir los remanentes LP; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

32

iii) reducir el LDL; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

iv) aumentar el HDL; opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

v) muestra un efecto de sinergia en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en la reducción de la proporción de (remanentes LP + colesterol LDL) / (colesterol HDL); donde el método de verificación comprende la administración del inhibidor IBAT, o de una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un mamífero transgénico no humano receptor LDL y /o con deficiencia de ApoE, opcionalmente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG CoA, o con una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; y determinar si hubo algún efecto sobre uno cualquiera de (i) - (v) arriba en el mamífero no humano.

11. Una combinación comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

12. Una combinación comprendiendo un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente

43


aceptable de los mismos, para el uso en la reducción del colesterol anormal y de los niveles de los triglicéridos y de la composición de las diferentes lipoproteínas relativas al colesterol, a los triglicéridos y a las apolipoproteínas en un animal de sangre caliente, como el hombre, con hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores.

13. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 donde el inhibidor IBAT es (3*R*,5*R*)-3- butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina-8-ilo β -D-glucopiranosiduronic ácido o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 donde el inhibidor IBAT se selecciona entre:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]metil}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-

tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-

tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxipentilo)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoilo]-2-fluorobenzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo]-2-hidroxietil}carbamoilo)benzilo]carbamoilometoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(carboximetil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-((etoxi)

as
2

(metil)fosforilo-metil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-{2-[(hidroxi)(metil)fosforilo]etil}carbamoilo)benzilo]carbamoilometoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-{2-[(metil)(etil)fosforilo]etil}carbamoilo)-4-hidroxibenzilo]carbamoilometoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-{(R)-α-(N'-{2-[(metil)(hidroxi)fosforilo]etil}carbamoilo)-4-hidroxibenzilo]carbamoilometoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[(R)-N'-(2-metilsulfinilo-1-carboxietil)carbamoilo]benzilo}carbamoilometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-{(R)-α-[N'-(2-sulfoetil)carbamoilo]-4-hidroxibenzilo}carbamoilometoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 donde el inhibidor de reductasa HMG CoA se selecciona entre fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

A6

16. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 donde el inhibidor de reductasa HMG CoA es sal de calcio de atorvastatina.

17. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 donde el inhibidor de reductasa HMG CoA es sal de calcio de rosuvastatina.

18. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 donde "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de hipercolesterolemia familiar.

19. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso, el método de verificación o combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 donde "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de apolipoproteína B 100 familiar defectuosa.

20. El método para el tratamiento, la composición farmacéutica, el uso el método de verificación o de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 donde "hipercolesterolemia y / u otras formas de dislipidemia donde la citada hipercolesterolemia y las citadas dislipidemias se caracterizan por defectos en las lipoproteínas o en sus receptores" es la enfermedad en estado de dislipidemia tipo III.

PATENT COOPERATION TREATY

27 29
5

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

12 NOV 2003

PADGET, Lucy Clare ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mereside, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE	CODE	DATE	NTD	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
	ANKOM 10 NOV 2003			
	DATA ENTERED			
	FINAL CHECK			
Applicant's or agent's file reference 100626-1 WO			IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 03/00350	International filing date (day/month/year) 23/01/2003		Priority date (day/month/year) 26/01/2002	
Applicant ASTRAZENECA AB et al.				

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

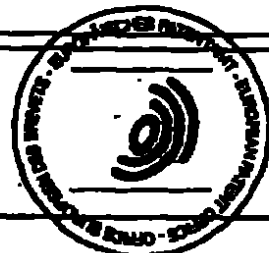
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epma d
 Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
 Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY:

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100626-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 03/ 00350	International filing date (day/month/year) 23/01/2003	Priority date (day/month/year) 26/01/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/55		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16/07/2003	Date of completion of this report 29/10/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eppm d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer MARANDON M G R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 03/00350

29/9

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 68.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100626-1 WO	
International application No. PCT/GB03/00350	International filing date (day/month/year) 23 January 2003 (23/01/2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 26 January 2002 (26/01/2002)	
Title of invention USE OF BENZOTHIAZEPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE ACID TRANSPORT FOR REDUCING CHOLESTEROLEMIA	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden	Telephone No. +44 1625 230148
	Facsimile No. +46 8 553 28820
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LINDQVIST, Ann-Margret AstraZeneca R&D Mölndal Mölndal S-431 83 Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*PADGET, Lucy Clare
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Meriside, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 517845

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

102

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
PADGET, Lucy Clare et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT REQUEST

1/5

100626-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.01.2003 11:48:03 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100626-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC TREATMENT
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW NX NZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

2/5

100626-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.01.2003 11:48:03 AM

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LINDQVIST, Ann-Margret
III-2-5	Address:	Astrazeneca R&D Molndal Molndal S-431 83 Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-3 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	26 January 2002 (26.01.2002)
VI-1-2	Number	0201850.5
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

105

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	44	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	56	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Agent	
X-1-3	Capacity	AstraZeneca	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

107

PCT REQUEST

5/5

100926-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.01.2003 11:46:03 AM

10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
------	---	--

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Bodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñes, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre

Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Granted and signed in Maclean, Wiltshire, England, this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

(Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of personally appeared before me

KEVIN BILL to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

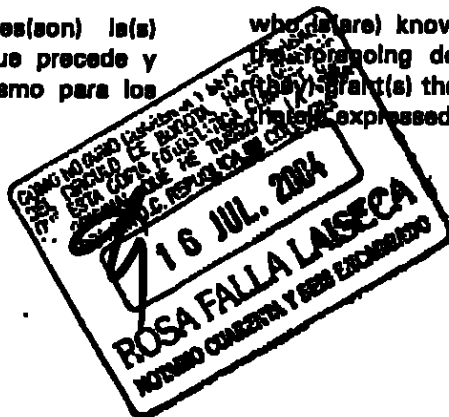
NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of personally appeared before me

who (are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



109
7

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/num No **G348987**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland

[Handwritten signature]



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Björn Sandin****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 15 de julio de 2004****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 5094****9. Timbre/Sello****10. Firma****Mats Nyström**

100626-1P CO
ASSIGNMENT

The undersigned,

Ann-Margret LINDQVIST

TRASPASO

abajo firmado

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor de.

USE OF BENZOTHAZEPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE
ACID TRANSPORT FOR REDUCING CHOLESTEROLEMIA

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Ann-Margret Lindqvist
Ann-Margret LINDQVIST

.....

.....

.....



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 14 días del mes de julio
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

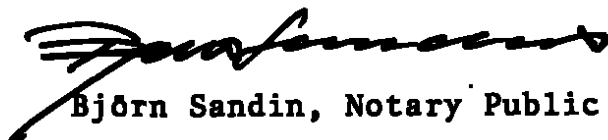
A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 14th day of july
2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Ann-Margret Lindqvist

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and she duly acknowledged to me that
she executed the same for the uses and purposes
therein expressed.


Björn Sandin, Notary Public



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

113
27
11

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN,
OTORGADO POR ANN-MARGRET LINDQVIST A LA SOCIEDAD
ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA,
DEL SUECO AL CASTELLANO.

BJÖRN SANDIN
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 04078344 00000000

Folios 113

Fecha (HUB): 2004-08-11 17:17:04

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HUBI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
Descripción de la invención.	()	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(✓)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Adria M Nueva

Fecha

115

2020
Bogotá DC

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	04-78344
	Solicitud Internacional	PCT/GB03/00350
	Fecha inicio fase nacional	26-08-2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1445
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

10 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones